FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945 N°

318

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LEGENDRE Roger Yves Gaston

Interne provisoire des Hôpitaux de Paris

né le 16 janvier 1918 à Aubervilliers (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 2 mai 1945

A propos d'un cas d'érythroblastose chronique primitive de l'adulte

Président: M. DUVOIR, Professeur

Imprimerie Nationale de Fribourg en Brisgau 1948

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat: LEGENDRE

Prénoms: Roger, Yves, Gaston

(éventuellement):
Nom de jeune fille: .....

Date de la soutenance: .....

Numéro d'ordre: .....

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

1

LEGENDRE (Roger - Yves - Gaston). — A propos d'un cas d'érythroblastose chronique primitive de l'Adulte. — *Fribourg, Imprimerie Nationale, in-8°, 71 p.*
(Th. méd. (Et.), Paris 1945, No)

2

LEGENDRE (Roger - Yves - Gaston). — A propos d'un cas d'érythroblastose chronique primitive de l'Adulte. — *Fribourg, Imprimerie Nationale, in-8°, 71 p.*
(Th. méd. (Et.), Paris 1945, No)

3

LEGENDRE (Roger - Yves - Gaston). — A propos d'un cas d'érythroblastose chronique primitive de l'Adulte. — *Fribourg, Imprimerie Nationale, in-8°, 71 p.*
(Th. méd. (Et.), Paris 1945, No)

4

LEGENDRE (Roger - Yves - Gaston). — A propos d'un cas d'érythroblastose chronique primitive de l'Adulte. — *Fribourg, Imprimerie Nationale, in-8°, 71 p.*
(Th. méd. (Et.), Paris 1945, No)

Imprimerie Nationale de Fribourg (H) No. 7526

A propos
d'un cas d'érythroblastose chronique
primitive de l'adulte

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LEGENDRE Roger Yves Gaston

Interne provisoire des Hôpitaux de Paris

né le 16 janvier 1918 à Aubervilliers (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 2 mai 1945

A propos d'un cas d'érythroblastose chronique primitive de l'adulte

Président: M. DUVOIR, Professeur

Imprimerie Nationale de Fribourg en Brisgau 1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN.

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy et Tiffeneau.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Cuneo, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombredanne, H. Roger, Roussy, Sannie, Sebileau, Sezary, Tanon et Tiffeneau.

DOYEN . . . . . Baudouin

ASSESSEUR . . . . . Léon Binet

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	Rouvière
Anatomie pathologique	Leroux
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	Gastinel
Chimie médicale	Polonovski
Clinique de cardiologie	Donzelot
Cliniques chirurgicales	Brocq
	Cadenat
	Mondor
	Quénu
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	Leveuf
Clinique chirurgicale orthopédique	Mathieu
Clinique gynécologique	Mocquot
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Gougerot
Clinique des maladies des enfants	Debré (R.)
Clinique des maladies infectieuses	Lemierre
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	Lévy-Valensi
Clinique des maladies du système nerveux	Guillain
Cliniques médicales	Abrami
	Fiessinger
	Harvier
	P. Valléry-Radot
Clinique médicale propédeutique	Villaret
Clinique de Neuro-chirurgie	Vincent (Cl.)
Cliniques obstétricales	Lantuéjoul
	Lévy-Solal
	Portes
Clinique ophtalmologique	Velter
Clinique oto-rhino-laryngologique	Lemaître
Clinique thérapeutique chirurgicale	Sénèque
Clinique thérapeutique médicale	Loeper
Clinique de la Tuberculose	Troisier
Clinique urologique	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Lian

	MM.
Histologie	Champy
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Besançon (Justin)
Hygiène et clinique de la première enfance	Cathala
Hygiène et médecine préventive	Joannon
Médecine légale	Duvoir
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Brumpt (E.)
Pathologie chirurgicale	Petit-Dutaillis
Pathologie expérimentale et comparée	Benard (Henri)
Pathologie médicale	Chabrol
Pathologie et thérapeutique générales	Baudouin
Pharmacologie et matière médicale	Hazard
Physiologie	Binet (Léon)
Physique médicale	Strohl
Technique chirurgicale	Moulonguet
Thérapeutique	Aubertin

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. Dognon (Physique médicale), Gaillard (Parasitologie), Giroud (Histologie), Jayle M. (Chimie médicale), Laroche G. (Médecine générale), Olivier (Anatomie), Verne (Histologie).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	Cordier
	N...
Anatomie pathologique	Delarue
	Mlle Gauthier-Villars
Bactériologie	Bonnet
Chimie médicale	N...
Chirurgie générale	Ameline
	Fèvre
	Funck-Brentano
	Menegaux
	Patel
	Sicard
	N...
	N...
	N...
Histologie	Bulliard
Hydrologie	N...
Hygiène	N...
Médecine générale	Bariety
	Bernard (Et.)
	Boulin
	Brouet
	Cachera
	Coste
	Delay
	Garcin
	De Gennes
	Haguenau

	MM.
Médecine légale	Lelong
	Lenègre
	Marchal
	Mollaret
	Mouquin
	Soulie
Médecine légale	Desoille
Obstétrique	Digonnet
	Lacomme
	Sureau
	N...
Ophtalmologie	Renard
Oto-rhino-laryngologie	Halphen
Parasitologie	Lavier
Parasitologie coloniale	N...
Pathologie expérimentale	Lemaire
Pharmacologie	Melle J. Lévy
	N...
Physiologie	Richet
	N..
Physiologie médicale	Desgrez (H.)
Thérapeutique	Turpin
Urologie	Couvelaire

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. Basset (Chirurgie générale), Huguenin (Anatomie pathologique), Le Lorier (Obstétrique), Piedelièvre (Médecine légale), Vaudescal (Obstétrique).

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	Gatellier
	De Gaudart d'Allaines
Clinique obstétricale	Ecalle
Clinique médicale	Alajouanine
	Chevallier
	Laroche Guy
	Moreau
Clinique urologique	Fey

V. — CHARGES DE COURS

Puériculture	N...
Radiologie	M. Ledoux-Lebard
Stomatologie	Dechaume

	MM.
Secrétaire de la Faculté	M. J. Morel
Secrétaire-adjoint	M. M. Brissiaud

Bibliothécaire en Chef	Docteur A. Hahn
Bibliothécaires	Mlles Dumaître, Goichon, Laurent

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

Dont le dévouement et l'affection m'ont toujours soutenu. En témoignage de mon profond amour.

A MA FILLE CHERIE

A MES PARENTS

A MA SŒUR

A MA BELLE-MÈRE

A RENÉ ET A DANY

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. DUVOIR

Notre Maître à la Faculté et dans les Hôpitaux

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur de présider cette thèse. Qu'il trouve ici un modeste témoignage de notre dévouement et de nos respectueux remerciements pour son enseignement et pour sa délicate bienveillance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUY POUMEAU-DELILLE

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a largement fait profiter de son enseignement clinique et scientifique dans le service de notre maître. Ses conseils éclairés nous ont été du plus grand secours dans l'exécution de ce travail.

A MES MAITRES A LA FACULTÉ

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages : Monsieur le Professeur GREGOIRE (in memoriam)
Monsieur le Professeur CARNOT
Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT

Externat : Monsieur le Professeur CADENAT
Monsieur le Professeur GREGOIRE (in memoriam)
Monsieur le Professeur BINET
Madame le Docteur BERTRAND-FONTAINE
Monsieur le Docteur MARCHAL
Monsieur le Docteur Pierre BOURGEOIS (Brévannes)
Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT
Monsieur le Professeur LANTUEJOUL
Monsieur le Professeur DUVOIR

Internat provisoire :
Monsieur le Docteur CHAUVEAU (Brévannes)
Monsieur le Docteur Jean LEREBOULLET

A TOUS MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL MILLIEZ

Qui a laissé une forte empreinte sur moi,
comme sur tous ses élèves.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ GROSSIORD

Médecin des Hôpitaux

Plus qu'un conférencier, ce fut un guide
et un ami à qui je dois beaucoup dans
ma formation médicale.

INTRODUCTION

On décrit actuellement sous le nom « d'érythroblastose chronique de l'adulte » une affection caractérisée par une splénomégalie, une réaction myéloïde et érythroblastique du sang, affection d'évolution essentiellement insidieuse et lente, mais de pronostic fatal à plus ou moins longue échéance.

Quelles que soient les discussions faites autour de cette terminologie, ce mot semble bien avoir acquis droit de cité, surtout depuis les remarquables travaux de P. E. Weil et de ses élèves. Ces auteurs grâce aux « ponctions couplées » des centres hématopoïétiques ont montré la relative fréquence de l'érythroblastose et bien mis en évidence l'existence jusqu'alors insoupçonnée des crypto-érythroblastoses.

Dautres auteurs rangent ces affections dans le groupe des myéloses aleucémiques, terme plus vague, plus général ; pour eux, l'érythroblastose sanguine ou tissulaire ne suffirait pas à caractériser une affection et ne serait pas toujours prédominante sur la reviviscence des lignées myéloïde et mégacariocytaire.

De toutes façons, l'examen critique des diverses observations publiées sous les noms « d'anémie avec myélémie et splénomégalie », « d'anémie myéloïde », « d'anémie érythroblastique », de « myélose hépato-splénique aleucémique », de « réticulomyélose aleucémique mégacariocytaire », de « myélose aleucémique mégacariocytaire », de « myélose aleucémique extra-médullaire », de « myélose érythroblastique » peuvent certainement être réunis aux observations « d'érythroblastoses chroniques de l'adulte ». Nous avons adopté ce terme plus en honneur à l'Ecole de Paris, non parce qu'il nous semble expliquer l'affection ou la caractériser dans sa totalité, mais parce qu'il en indique un des aspects les plus marquants dans l'état actuel de nos connaissances. Peut-être cependant, le vaste cadre des érythroblastoses chroniques primitives de l'adulte sera-t-il un jour démembré.

Peut-être même certaines de ces formes seront rangées, plus tard, dans des chapitres déjà ouverts de l'hématologie. Mais ce terme reste pour le moins, actuellement, un « lien commode ».

Nous en sommes au stade des hypothèses concernant l'étiologie ; la pathogénie en est totalement inconnue ; l'expérimentation ne peut nous apporter que des analogies ; le traitement, quels que soient ses succès temporaires, est décevant. De 1940 à 1944 de nouvelles observations ont été

publiées, des travaux nouveaux, d'ordre anatomo-pathologique et pathogénique, ont été faits en particulier par Pittaluga, par Loeper et ses élèves.

Nous pensons qu'un rappel synthétique des connaissances... et des ignorances, sur ce sujet est opportun, à l'occasion d'une observation inédite qu'a bien voulu nous communiquer notre maître le Professeur Duvoir. Nous tenons à lui exprimer notre profond dévouement et à le remercier de nous avoir permis, avec sa bienveillance coutumière, d'examiner le malade à plusieurs reprises. Nous voulons aussi remercier tout particulièrement le Docteur Poumeau-Delille, médecin des hôpitaux, des conseils éclairés qui nous ont précieusement guidé dans le choix et l'exécution de ce travail.

Nous nous proposons d'exposer successivement :

— l'historique de la question ;

— l'observation inédite du Professeur Duvoir et du Docteur Poumeau-Delille ;

— la symptomatologie chinique et hématologique de la forme anémique la plus fréquente de l'érytroblastose chronique de l'adulte telle qu'elle est définie d'après les observations publiées ;

— son pronostic et son évolution ;

— le diagnostic qu'elle pose ;

— les diverses formes cliniques et hématologiques ;

— l'anatomie pathologique ;

— les hypothèses étiologiques ;

— les principaux travaux et hypothèses pathogéniques ;

— les essais thérapeutiques actuels.

HISTORIQUE

Si le terme d'érythroblastose chronique de l'adulte est de création relativement récente puisqu'il a été proposé en 1935 par Chevallier lors d'une discussion à la Société d'Hématologie sur une observation d'Olmer et Paillas, par analogie avec les érythroblastoses de l'enfant déjà bien étudiées par Lehndorff (1934), le syndrome avait déjà fait l'objet de multiples études sous des dénominations diverses.

Plus tard, c'est surtout P. E. Weil et ses élèves qui contribuèrent à son étude clinique, hématologique et nosographique.

1° — *Une première phase comporte des observations anatomo-cliniques.*

Grestsel, en 1866, emploie le terme d'anémie splénique.

Muller, en 1867, étudie des pseudo-leucémies spléniques.

Bruhl, en 1891, étudie des splénomégalies primitives qui porteront son nom dans les années suivantes.

Cabot, en 1900, publie un cas d'anémie avec hypersplénomégalie comparable à celle de l'enfant.

Weil et Clerc, en 1904, les premiers mettent en lumière les principaux signes cliniques et hématologiques de l'affection dans une belle observation de «splénomégalie chronique avec anémie et myélémie ». Ils insistent sur l'abondance des hématies nucléées.

Vaquez et Aubertin, la même année, reprennent l'étude des « anémies spléniques myéloïdes ».

2° — *Ces mêmes auteurs dans une deuxième phase tentent une étude nosographique* de la question et en font une maladie distincte « placée entre l'anémie pernicieuse et la leucémie myéloïde ». Ils y montrent que la présence d'hématies nucléées est le signe essentiel ; que la réaction myéloïde est d'importance secondaire. Ils insistent sur les déformations marquées des hématies et sur le fait que la maladie ne se transformerait jamais en leucémie (1).

(1) En fait, Roch et Moser, puis Villa, apportent des cas de myéloses aleucémiques secondairement transformées en leucémies..

Marchal, Chambon et Breton, plus tard, en 1940, publient un cas d'érythrémie avec leucémie aiguë terminale.

Hirschfeld, en 1914, adopte le terme créé par Schridde de myélose aleucémique. Il avait remarqué aussi l'abondance des érythroblastes, mais même considérable il ne la jugeait pas suffisante à caractériser une affection particulière.

Ce terme repris par Bianchi (1921) est encore utilisé par de nombreux auteurs, en particulier par l'école lyonnaise. Ils préfèrent ce terme à celui d'érythroblastose parce qu'il indiquerait mieux la reviviscence non exclusive des trois lignées : myéloïde, mégacariocytaire et érythroblastique.

Selon eux la prédominance d'une des trois lignées n'est pas constante.

Ils ont décrit en particulier la « myélose aleucémique mégacariocytaire » (Favre, Croizat, Guichard) qui avait déjà été remarquée par Rathery en 1902 et qui est rangée actuellement par P. E. Weil parmi les formes mégacariocytaires de l'érythroblastose dont elles ne seraient qu'un chapitre particulier.

Dans un ordre d'idées voisins, l'association des troubles des organes hématopoïétiques à des troubles du métabolisme de l'eau, des graisses, du calcium, etc... sont actuellement étudiés par de nombreux auteurs (Pittaluga, Loeper et collaborateurs). Signalons que des troubles osseux avaient déjà été remarqués par divers auteurs : « ostéosclérose avec réaction myéloïde et splénomégalie » [Michaélis (1921), Nauweck et Moritz (1904), Zadek (1928)].

Outre les troubles de divers métabolismes, ce sont les questions de la crypto-érythroblastose (quatre observations sur six publiées par P. E. Weil en 1937 — une observation de Duvoir et Pollet en 1937), de l'étiologie, de la pathogénèse, et des rapports avec les érythroblastoses de l'enfant qui intéressent actuellement les divers auteurs.

Il n'en reste pas moins que la question nosologique n'est pas entièrement résolue.

Notre Maître, le Docteur Marchal, avec Chambon et Breton, écrivait en 1940 à propos d'une de ses publications :

« A notre avis, l'érythroblastose de l'adulte représente un trait-d'union commode, plus qu'une tête de chapitre, en hématologie. »

OBSERVATION

Mr. C... Jean, 51 ans, employé des P.T.T., consulte pour la première fois dans le service de notre Maître le Professeur Duvoir le 26 janvier 1944, date où il est examiné par le Docteur Poumeau-Delille. Il était envoyé par le médecin de son usine pour gros cœur. En fait, le malade se plaignait d'une *dyspnée d'effort* apparue depuis deux ans et augmentant progressivement depuis cette date, sans toutefois le condamner à l'inaction même dans les dernières semaines.

Parallèlement était survenu un *œdème malléolaire* intermittent à prédominance vespérale.

Enfin le symptôme fonctionnel le plus marquant était sans nul doute une *asthénie* profonde, progressive, très augmentée dans les dernières semaines, qui obligeait ce malade à restreindre son activité physique.

Les antécédents personnels sont assez chargés.

— En 1917, sur le front du Proche-Orient, il contracte le *paludisme*. Les premiers accès francs se révèlent seulement à son retour en France en 1918, où l'on constate dans le sang la présence d'hématozoaires. Les derniers accès surviennent en 1920.

— Vers la même époque, il aurait contracté une *dysenterie amibienne* dont les derniers effets se seraient encore fait sentir en 1937. On ne possède cependant aucune preuve biologique.

— Nous émettons quelques doutes quant au choléra qui l'aurait frappé.

En 1935, étant dans le midi de la France — en bonne santé apparente, il aurait été atteint d'un « malaise » subit avec aphasie et hémiplégie *gauche* transitoires.

Revenu peu après à Paris, on l'a hospitalisé un mois et demi à la Salpêtrière, dans le service de neurologie. Après examen complet et ponction lombaire (positive dans le sens syphilis), on pose le diagnostic probable de syphilis nerveuse au début.

On entreprend immédiatement un traitement combiné d'huile soufrée et de bismuth ; puis d'arsenicaux pentavalents (stovarsol), jusqu'en 1943.

Il ne reste actuellement aucun signe neurologique comme nous le verrons plus loin.

Le malade, d'ailleurs, avec une franchise apparente, nie avoir jamais eu de chancre syphilitique ou de lésion suspecte.

— Signalons enfin qu'il est conducteur de travaux dans les P.T.T. et qu'il n'a jamais manipulé de produits toxiques ou dangereux.

Il n'a jamais présenté d'accident pulmonaire ni de manifestation générale permettant de soupçonner une atteinte tuberculeuse.

Il est marié ; sa femme est bien portante, n'a jamais été malade et n'a jamais fait de fausse couche.

Il est père d'un enfant bien portant.

Un autre enfant est mort à l'âge de 6 mois d'accidents gastro-intestinaux.

A l'examen, nous avons affaire à un homme grand, bien constitué, légèrement amaigri dont la *pâleur* frappe d'emblée. Il s'agit là d'une pâleur généralisée aux muqueuses comme aux téguments.

A l'examen cardio-vasculaire :

Les artères sont battantes (carotides), dures, légèrement sinueuses (temporales, humérales).

Le pouls est régulier à 96, dur, tendu.

La pointe du cœur bat dans le sixième espace, un peu en dehors de la ligne mamelonnaire.

A la palpation, et mieux à l'auscultation directe, on perçoit un bruit de galop net.

A l'auscultation, rythme un peu rapide, régulier, et souffle systolique au foyer aortique.

La T.A. est de 16 1/2—9 cm. de mercure.

L'examen radiologique confirme l'augmentation moyenne du cœur dans tous ses diamètres et décèle une aorte déroulée, régulièrement opaque, de diamètre augmenté (3 cm.4) mais de calibre régulier.

Jusqu'ici donc, le malade se présente comme un aortique, pâle, athéroscléreux, avec légère insuffisance ventriculaire gauche.

L'examen pulmonaire, tant clinique que radiologique, est absolument normal.

Au point de vue neurologique, les réflexes ostéotendineux sont conservés aux membres inférieurs et supérieurs.

La sensibilité à tous les modes est intacte.

Les pupilles sont égales et réagissent aussi bien à la lumière qu'à la distance.

Une très légère contracture apparente au membre supérieur gauche n'a pas été retrouvée par la suite.

Mais à l'examen de l'abdomen deux signes capitaux se révèlent :

1° — *Une très grosse rate* de 33 cm. dans son grand axe sur 18 cm. de largeur, dure, lisse, régulière, indolente, et légèrement mobile suivant les positions du malade.

2° — *Un foie augmenté de volume* de 21 cm. de hauteur sur la ligne mamelonnaire, débordant nettement le rebord costal. Lui aussi dur, lisse, régulier, indolent.

Signalons pour terminer l'absence totale de signes buccaux, l'absence totale d'adénopathies perceptibles, l'absence totale, à ce moment, d'œdèmes périphériques.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sang. L'urée sanguine est normale à 0,24 %.

La numération globulaire et la formule sanguine pratiquées le 27 janvier 1944 apportent des éléments diagnostiques capitaux :

G.R. = 3.300.000

G.B. = 8.600

Hb. = 75

V.G. = 0,87

Polynucléaires neutrophiles	16
Lymphocytes	12
Monocytes	24
Myélocytes	12
Métamyélocytes	6
Myéloblastes	6
Erythroblastes	24

Cet examen permettait donc d'éliminer le diagnostic de leucémie myéloïde qui aurait pu être envisagé d'après les signes cliniques et permettait d'envisager celui, infiniment plus rare, d'érythroblastose de l'adulte.

Le 9 février 1944, un autre examen sanguin donne des résultats sensiblement analogues (cf. le tableau récapitulatif des hémogrammes) ; le chiffre des érythroblastes a cependant diminué : il n'est plus que de 12 pour cent cellules nucléées.

Le 21 février 1944, le malade consent à se faire hospitaliser.

Le 22 février, alors que l'examen clinique donne les mêmes résultats que précédemment, l'épreuve de la *spléno-contraction* à l'adrénaline donne des modifications à peine sensibles des dimensions de la rate et ne mobilise qu'une quantité très modérée de leucocytes :

9.400 avant adrénaline
10.600 cinq minutes après adrénaline
15.200 une heure après adrénaline.

Elle n'augmente pas sensiblement le taux des hématies :

3.400.000
3.690.000
3.540.000

Elle ne modifie pas sensiblement la formule sanguine et n'augmente pas non plus le taux des érythroblastes qui reste aux environs de 20 érythroblastes pour cent cellules nucléées, dont 4 % de ces érythroblastes ont été interprétés comme des mégaloblastes.

Le 29 février, un *métabolisme basal* est pratiqué. Il est augmenté de + 41 % (confirmant les résultats de P. E. Weil dans les érythroblastoses et ceux de Pittaluga, Loeper et ses collaborateurs).

A la même époque, une *numération plaquettaire* montre leur augmentation : 490.000. Le premier myélogramme est impossible à interpréter, il y a trop peu d'éléments.

Dès le début du mois de mars, sous contrôles sanguins en série, une triple thérapeutique est instituée :

— fer intraveineux,

— extraits hépatiques,

— *radiothérapie splénique* à la dose de 50 r. par séance (séances bihebdomadaires).

Alors que la formule sanguine ne subit pas encore de modifications sensibles (cf. tableau) (érythroblastes oscillant de 9 à 13 % — sans changement des autres éléments nucléés), la rate déjà diminue de façon très nette. De *33 cm.* de longueur le 4 mars, elle passe à *23 cm.* le 1er avril.

C'est seulement à la fin du mois d'avril que le taux des érythroblastes baisse de façon sensible. (5 % dont 3 mégaloblastes.) La rate présente alors les dimensions suivantes : 18 cm. × 9 cm.

Accessoirement on note un ralentissement du cœur et un dédoublement du 1er bruit surajouté au souffle systolique de la base. Le galop n'est plus perçu.

Au cours du mois de mai, l'état général est nettement amélioré. Le malade a grossi de 2 kg. L'asthénie est beaucoup moins importante. La rate est toujours de même taille 18 × 9. Les petits phénomènes d'insuffisance cardiaque semblent s'être améliorés.

Mais l'amélioration hématologique n'est qu'apparente ; dès le milieu du mois de mai et malgré la continuation de la radiothérapie le taux des érythroblastes augmente (13 %).

Au mois de juin, on interrompt la radiothérapie devant la baisse nette des leucocytes (3.600 et 3.800) malgré un taux d'hématies à peu près constant (3.460.000 et 3.480.000). Pendant ce mois, les signes ne varient guère ; la rate garde les mêmes caractéristiques. Seule la tension artérielle augmente un peu : 23—13 sans modifications du rythme ou des bruits du cœur.

Après un mois de repos, les globules blancs n'ont pas élevé de façon sensible leur chiffre absolu (4.200), mais les polynucléaires neutrophiles ont augmenté (36 % le 5 juillet au lieu de 21 % le 16 mai). Fait à noter en même temps que la reprise de la radiothérapie, la tension artérielle baisse de nouveau : 17—10.

Au mois d'août, après un mois de radiothérapie, pour la première fois (et la seule fois au cours de l'évolution) les *érythroblastes disparaissent complètement* du sang :

4-8-44 :	G.R. :	3.550.000
	G.B. :	4.000
	Hb. :	75

Polynucléaires neutrophiles	46
Myélocytes	12
Promyélocytes	4
Lymphocytes	26
Monocytes	12

L'état général reste semblable ; rien ne se modifie à l'examen clinique. Ce n'est que deux mois après que les *érythroblastes se manifestent à nouveau* dans le sang : 7 % le 5 octobre 1944.

Une poction sternale est faite le 10 novembre 1944.

Voici les chiffres donnés par le myélogramme :

Polynucléaires	22
Lymphocytes	22
Monoyctes	24
Myélocytes	22
Erythroblastes	8
Mégaloblastes	2

Voici par comparaison les chiffres du myélogramme normal (Mallarme) :

Poly N.	32,5	Série granulocytique 71
E.	2	
B.	0,04	
Métamyélo. N.	12	
E.	0,5	
Myélocytes N.	17,5	
E.	2,5	
Promyélocytes	1,5	
Leucoblastes	2,5	
Proérythroblastes	6	Série normoblastique 16
Erythroblastes B.		
Erythrobl. polych.	10	
Erythrobl. orthoch.		
Mégaloblastes	0	
Promégaloblastes		
Lymphocytes et moyens mononucléaires	9,5	Série lympho-mono-mégacariocytaire 13
Monocytes et cell. réticulo-endoth.	2,5	
Plasmocytes et cell. d'irritation	0,9	
Mégacariocytes	0,06	

Le myélogramme de notre malade présente donc une *lympho-monocytose nette*. Il n'y a *ni myélocytose, ni réaction érythroblastique*. Le rapport granulocytique/érythroblastique est normal = 4,8.

Le taux des érythroblastes dans le sang restera à peu près constant jusqu'au 7 février 1945, oscillant de 6 à 10 % des cellules nucléées et leur chiffre absolu oscillant de 252 à 400 par mm3 de sang.

A cette date, la rate est de 21 cm. × 11 cm., le foie a une hauteur de 18 cm.5.

Au cœur : le galop est réapparu, un éclat du 2me bruit de base est maintenant manifeste.

La T.A. est de 22—12,5.

Le reste de l'examen est inchangé.

En somme, que nous montre l'observation de ce malade suivi pendant plus d'un an et que nous voyons encore régulièrement ?

Il était venu consulter pour dyspnée d'effort et asthénie progressive.

Il présentait — outre des signes d'athérosclerose avec petite hypertension et légère insuffisance cardiaque — une *splénomégalie* importante et une *hépatomégalie* notable.

L'examen sanguin mettait en évidence :

une *anémie moyenne* avec, fait capital,
réaction myéloïde
et *érythroblastose.*

Nul doute qu'il s'agissait bien là de ce qu'il est convenu d'appeler une érythroblastose de l'adulte.

L'hospitalisation, la mise en observation prolongée du malade et les divers examens ont permis de ranger cette affection parmi les érythroblastoses chroniques apparemment primitives de l'adulte, sans participation de la moëlle osseuse au processus pathologique. La radiothérapie splénique a provoqué une régression très notable des dimensions de la rate, avec transformation favorable mais transitoire de la formule sanguine.

Sans nous dissimuler les imperfections d'une observation où manquent divers éléments, en particulier les éléments anatomiques (les ponctions de rate et de foie n'ont pu être pratiquées) ; en particulier divers éléments biochimiques (le malade n'ayant pas voulu se prêter à une hospitalisation prolongée) ; enfin où il manque l'argument évolutif à plus longue échéance !

Nous pensons que cette observation vaut la peine d'une discussion et d'une confrontation avec les travaux antérieurs publiés sur cette question.

Dans les antécédents du malade nous retrouvons diverses infections chroniques (paludisme, dysenterie (?) et peut-être une syphilis ignorée) ; nonus verrons au chapitre de l'étiologie avec quelle prudence il convient d'interpréter ces données.

Faits importants de l'histoire clinique	Date	Hématies	Hb %	V. G.	Chiffre global des cellules nucléées par mm3 (leucocytes + érythro)
Rate 33 cm T. A. 16½-9 Foie 21 cm	27—1—44	3.300.000	75	0,87	8.600
	9—2—44	3.440.000	75		9.800
Spléno-contraction	22—2—44 avant	3.400 000	75		9.400
	5' après	3.6.0 000			10.000
	1 h. après	3.540.000			15.200
Métabolisme +41%	25—2—44				
Amélioration de l'E. G. — Rate 29 cm	15—3—44	3.560.000	75	0,94	8.800
	23—3—44	3 480.000	75		8.600
Rate 23 cm — radiothérapie	29—3—44	3 400.000	75		8.400
	13—4—44	3 490 000	75		5.400
Rate 18 cm — pie	24—4—44	3 240.000	75	0,86	4.800
	16—5—44	3.460.000	75		3.600
T.A. : 23-13	2—6—44	3.480.000	75		3.800
T.A. : 17-10 radiothérapie Rate 14 cm	5—7—44	3 590 000	75		4.200
	4—8—44	3 550.000	75	0,93	4.000
	5—10—44	3.600.000	75	0,96	4.400
Myélogramme	10—11—44	3.520.000	75		4.200
T.A. : 22-12½ Rate : 21 Foie : 18½	7—2—45	3.490.000	80		4.000

Polys.			Mononucléaires		Série myélocytaire				Erythroblastes % cel.	nucl.		
Poly. N.	Poly. E.	Poly. B	Lympho.	Monocytes	Myéloblaste	Promyéloc.	Myélocytes	Métamyélo	Normoblas.	Mégaloblastes	plasmoc.	Plaquettes
16	—	—	12	24	6	—	12	6	24	24		
19	1	—	10	30	5	6	7	6	13	13		
20	—	—	5	30	3	4	16 (dont 2 éos.)	2	16	4		
												490.000
16	—	1	4	32	—	2	34 (dont 1 éos.)	—	6	3	2	
22	1	—	6	39	—	5	8	6	12	1		370.000
9	—	—	13	46	—	5	16	3	8	8		
23	—	—	24	19	—	3	12	6	10	3		
30	2	—	12	35	—	—	11 (dont 3 éos.)	4	2	3		
21	—	—	24	20	—	2	18 (dont 3 éos.)	2	13	13		
25	—	—	13	23	—	6	10	5	12	12	1	
36	2	—	10	35	—	2	7	—	8	8		
46	—	—	26	12	—	4	12	—	—	—		
36	1	—	12	24	—	3	16 (dont éos.)	1	4	3		
23	2	—	28	24	—	—	12 (dont 2 éos.)	5	5	1		
15	—	—	20	35	—	2	15	3	10	10		

SYMPTOMATOLOGIE

Sans fournir de façon constante un tableau absolument univoque, l'érythroblastose chronique de l'adulte, dans sa forme anémique la plus fréquente (que nous envisageons) se présente le plus souvent de la façon suivante.

Les premiers symptômes qui attirent l'attention du malade et l'amènent à la consultation sont la pâleur et l'asthénie.

La pâleur est une pâleur diffuse, généralisée aux téguments et aux muqueuses, à allure lentement progressive ; cependant elle n'inquiète pas toujours le malade qui se sait souvent pâle de longue date, sinon depuis l'enfance. Il est cependant des formes polyglobuliques avec érythrocyanose que nous citerons plus loin. Les rares cas d'anémie survenus chez des hyperglobuliques sont de pronostic rapidement fâcheux.

L'asthénie est bien souvent le symptôme dominant. C'est le cas chez notre malade. C'est une asthénie progressive et rapidement accentuée. C'est elle souvent qui marque le début apparent, le début clinique de la maladie qui, selon nombre d'auteurs, évoluait déjà depuis longtemps.

A côté de ces symptômes on signale aussi fréquemment la *dyspnée d'effort*. Elle s'explique aisément par l'anémie et le défaut d'hématose. Elle existait chez notre malade, nous n'osons en tirer argument puisque chez lui une petite insuffisance cardiaque suffisait à l'expliquer d'autant plus qu'un traitement tonicardiaque l'a améliorée.

L'amaigrissement est un symptôme plus rarement constaté. S'il existe il n'est pas uniforme (Pittaluga ; Pittaluga, Loeper et collaborateurs). Il porte sur les bras et les jambes. Il serait plus apparent que réel et serait dû surtout à une répartition systématisée et pathologique du tissu adipeux (id.).

Les œdèmes ont été également signalés. Ils sont en général alors moins localisés que chez notre malade. Certains auteurs y attachent une grosse importance, manifestant un trouble du métabolisme de l'eau dans l'érythroblastose. Nous formulons pour ceux de notre malade les mêmes remarques que pour la dyspnée d'effort. Nous remarquons cependant qu'ils nous semblaient anormaux chez un malade présentant avant tout des petits signes d'insuffisance ventriculaire *gauche*.

Les autres symptômes fonctionnels semblent très accessoires, très inconstants : *anorexie* légère, subictère dans certains cas.

Quant à la *fièvre* légère mais constante ($37^0 5$—38^0) qui a pu être relevée dans certaines observations même pendant toute l'évolution, elle est loin d'être un argument absolu en faveur d'une infection latente. Bien d'autres facteurs (métaboliques en particulier) suffisent à l'expliquer.

Signalons pour terminer que dans un certain nombre d'observations tous ces symptômes étaient absents ou relégués au second plan, et que le malade venait consulter pour une gêne ou une pesanteur douloureuse de l'hypochondre gauche en rapport avec la splénomégalie.

Le tableau clinique dans les formes les plus typiques et les plus schématiques se réduit en effet à quelques signes, mais d'importance capitale.

En dehors de la pâleur déjà citée, c'est la *splénomégalie* le signe physique le plus marquant et presque toujours dès le premier examen.

Elle atteint toujours des dimensions considérables : atteint souvent la ligne médiane, descend jusqu'à la fosse iliaque et remonte haut dans le thorax.

28 cm. dans l'observation d'Olmer et Paillas.

Chez notre malade elle atteignait :

33 cm. dans son plus grand axe,
18 cm. dans son plus petit axe.

C'est une rate dure, lisse, régulière, marquée souvent par les incisures caractéristiques de son bord antéro-inférieur qui sont souvent exagérées.

Cependant elle conserve presque toujours la mobilité que lui permet son volume ; elle ne semble pas contracter d'adhérences précoces.

Elle est parfaitement indolore. Les troubles fonctionnels qu'elle peut provoquer sont des troubles de compression des organes voisins (colon, estomac...).

L'épreuve de la splénocontraction à l'adrénaline donne des résultats variables sur ses dimensions. Chez notre malade elle les modifiait peu. Ce qui s'explique assez bien si l'on considère les lésions de fibrose et de sclérose dont elle est le siège (cf. Anatomie pathologique).

L'hépatomégalie est aussi un signe important, quoique moins net que la splénomégalie.

Le foie déborde le rebord costal de plusieurs travers de doigt.

Sa limite supérieure se projette souvent au niveau de la cinquième côte.

Le foie est lui aussi dur, régulier, lisse, indolent.

Son hypertrophie presque toujours globale porte rarement électivement sur un de ses lobes.

La radiothérapie semble agir beaucoup moins sur son volume que sur le volume de la rate. Dans notre observation, la hauteur du foie était de 21 cm. au début, de 18 cm. 5 un an après, sans qu'il ait jamais réalisé de variations notables en plus ou en moins.

De nombreuses observations ont cependant été publiées où le volume du foie semblait normal au début, alors que la rate était déjà considérablement grosse. P. E. Weil même affirme que le foie peut n'augmenter de volume qu'après télérœntgenthérapie splénique comme si le processus d'hyperplasie érythroblastique ne se développant plus que difficilement dans la rate atteignait secondairement le foie.

A cette *splénomégalie* et à cette *hépatomégalie* qui restent l'essentiel du tableau clinique vient parfois s'ajouter une ascite (Pittaluga) plus ou moins importante d'interprétation discutable. Elle n'est probablement pas l'extériorisation du processus classique, strictement mécanique, d'hypertension portale. Elle traduit plus volontiers le trouble du métabolisme de l'eau sur lequel insiste Loeper et ses collaborateurs comme viendrait en témoigner l'association d'autres œdèmes profonds ou périphériques (jambes, bourses).

Pâleur, splénomégalie énorme, *hépatomégalie* constituent presque la totalité des signes cliniques de cette forme d'anémie érythroblastique de l'adulte.

Nous verrons qu'il existe des formes avec troubles nets du métabolisme des graisses, avec troubles osseux (du type ostéoporose). Malgré leur importance pathogénique et nosologique, on doit bien reconnaître que ces formes sont rares. Tout au plus ces troubles métaboliques peuvent-ils s'extérioriser dans la forme la plus courante par une certaine diarrhée souvent graisseuse, par quelques douleurs osseuses avec décalcification radiologique légère.

Il n'y a pas, en règle, de signes de la diathèse hémorragique.

Il n'y a aucune tendance hémorragique pendant la plus grande partie de l'évolution. Lorsqu'apparaissent des hémorragies elles marquent déjà un certain degré d'évolution. Notre malade a remarqué dans les dernières semaines trois ou quatre épistaxis et a présenté un hématome traumatique de la fesse plus important que ne le laissait prévoir le traumatisme provocateur. En tous cas il n'y a pas, dans la règle, de vrai syndrome hémodystrophique (Pittaluga).

Le signe du lacet est négatif.

Le temps de coagulation, le temps de saignement sont sensiblement normaux. La rétractilité du caillot n'a pas été l'objet d'attention systématique de la part des divers auteurs.

Cependant Florentin, Girard et Picard ont noté une « forme hémorragique de la myélose aleucémique mégacariocytaire ».

Powney-Palmer et Powell, Villa, Dustin et O. Weil, Zadek ont noté du purpura. Duvoir et Pollet, Olmer et Paillas, P. E. Weil, Isch-Wahl et Perles ont relevé des épistaxis et des métrorragies.

May et Layani, Hujonot et Sohier, citent des entérorragies.

Enfin un caractère négatif important : *il n'y a jamais d'adénopathies perceptibles.*

Tel est l'ensemble du tableau clinique.

A lui seul, il ne peut permettre un diagnostic.

C'est l'examen hématologique qui, le plus souvent, le fera.

Examen hématologique.

Nous renvoyons aux formes cliniques l'étude de la forme polyglobulique, pour n'envisager ici que la forme anémique la plus fréquente.

La formule sanguine montre le plus souvent une *anémie modérée*, au moins dans ce qu'il est convenu d'appeler les débuts apparents de l'affection. Cette anémie oscille en effet autour de 3 millions ou 3 millions et demi de globules rouges.

Chez notre malade, dans l'espace d'un an, elle est restée entre 3.690.000 chiffre extrême, et 3.240.000 chiffre minimum.

L'anémie est cependant parfois beaucoup plus accentuée (de 2.200.000 à 1.070.000 dans le cas de Pittaluga-Loeper, de 1.750.000 dans celui d'Olmer et Paillas). Elle a même pu atteindre des chiffres au-dessous de 1 million, ce qui est exceptionnel.

Le taux de l'hémoglobine est le plus souvent voisin de 90 à 100, descendant rarement au-dessous de 50 % (Olmer et Paillas, Pittaluga et Loeper), ce qui donne un chiffre de valeur globulaire voisin de l'unité, parfois supérieur, jusqu'à 2,2 ou 2,5.

L'anémie est donc plus volontiers hyperchrome qu'hypochrome.

Le chiffre des globules blancs est déjà beaucoup plus variable.

Dans les $^2/_3$ des cas il est augmenté de 10.000 à 20.000 globules blancs par mm3 de sang. Il est rare qu'il atteigne des taux très élevés « subleucémique » ou « leucémiques » (80.000 Villa ; 43.000 Rathery).

Parfois c'est seulement après la splénectomie qu'apparaît paradoxalement la leucocytose et elle peut se maintenir élevée plusieurs mois même après intervention (Laugeron, Villa, Duvoir).

Dans $^1/_3$ des cas, il y a leucopénie relative au-dessous de 5.000. Notre observation entre dans ces cas.

Assez souvent le chiffre des globules blancs subit des variations nettes au cours de l'évolution (de 2.260 à 14.200 dans le cas de Pittaluga). Il est exceptionnel qu'on assiste à une véritable évolution leucémique (de 5.000 à 80.000 — Villa).

La forme leucocytaire montre les anomalies plus caractéristiques.

Le taux des polynucléaires est abaissé dans $^2/_3$ des cas, sans qu'il y ait parallélisme entre la polynucléose et la leucocytose.

Si éosinophilie il y a ($^1/_3$ des cas) elle est discrète, atteignant ou dépassant à peine 3 %.

Les « granulocytes basophiles métachromatiques » ou mastzellen seraient souvent abondants (Pittaluga).

Les lymphocytes au contraire sont très souvent augmentés. Leur chiffre relatif variant de 30 à 76 %. Dans $^1/_7$ des cas ils sont diminués de quelques unités pour cent. Les monocytes sont de même souvent augmentés dans le sang. Ils ont pu atteindre des taux assez élevés (52 % dans l'observation de Duvoir, 46 % chez notre malade le 29 mars). Les auteurs lyonnais considèrent cependant que la monocytose est plus rare que la monocytopénie.

Mais ce sont surtout *les éléments anormaux du sang* qui impriment son cachet à l'érythroblastose :

1° — *Les éléments de la série myélocytique.* Leur présence n'est pas absolument constante, elle manque par exemple dans le cas de Duvoir et Pollet. On la relève cependant dans 3 cas sur 4 avec des chiffres relatifs oscillant entre 4 et 30 % du chiffre total des globules blancs.

On note en règle une plus forte proportion de myélocytes que de myéloblastes ou de promyélocytes.

Peut-être les myélocytes éosinophiles en petit nombre apparaîtraient-ils surtout après les séries de radiothérapie.

Ces éléments myélocytaires qui ne viennent pas de la moëlle osseuse mais des foyers myéloïdes anormaux de la rate ou du foie ont une morphologie tout à fait semblable aux éléments myéloïdes d'origine osseuse.

2° — *Les globules rouges* présentent des caractères relativement banaux mais ici particulièrement prononcés : anisocytose, poïkilocytose et polychromatophilie.

Surtout il existe des éléments rouges nucléés : les *érythroblastes* se retrouvent dans le sang de ces malades au moins 4 fois sur 5. Quoi qu'en disent les auteurs lyonnais, il semble bien qu'ils aient une valeur séméiologique de premier ordre.

Nous entendons sous le nom d'érythroblastes *toutes les cellules nucléées de la lignée rouge* des formes les plus jeunes (proérythroblastes) aux formes les plus évoluées (érythroblastes orthochromatiques) et appartenant aussi bien à la lignée mégaloblastique qu'à la lignée normoblastique.

Ici apparaissent d'importantes difficultés d'interprétation sur lesquelles a bien insisté Mallarmé. On confond facilement les mégaloblastes avec les érythroblastes basophiles.

Bien des auteurs parlent seulement « d'érythroblastes » ou » d'hématies nucléées » ; d'autres décrivent les formes rencontrées, d'autres enfin et non des moindres, qualifient les figures. L'accord n'est pas réalisé dans les observations. Certains citent simultanément des normoblastes et des mégaloblastes (Olmer et Paillas-P. E. Weil, Waitz et Warter). D'autres seulement des normoblastes (Marchal, Duvoir, Mallarmé à propos d'un cas d'érythroblastose cancéreuse).

D'autres des érythroblastes et des normoblastes (!) (Crosnier et Morel).

Sur la foi de ces divers auteurs, quoi qu'en disent Crosnier et Morel, il semble donc bien qu'on puisse rencontrer sans aucune exclusivité soit des éléments nucléés de la série normoblastique, soit des éléments nucléés de la série mégaloblastique, soit les deux à la fois.

Le chiffre de ces éléments nucléés rouges varie de 1 à 200 % selon qu'on les compte sur le chiffre total des éléments nucléés (y compris les blancs) ou qu'on les compte à part.

Leur chiffre global par millimètre cube de sang varie de 100 à 10.000 ou plus (100.000).

Une question peut se poser à l'endroit des érythroblastes, sont-ils ou non identiques aux éléments correspondants que l'on retrouve normalement dans la moëlle osseuse. Lehndorf de Vienne pense que dans les érythroblastoses de l'enfance ils sont anormaux *« per se »*. A ce propos il parlait du « hiatus erythraemicus » qu'il rapprochait du « hiatus leucemicus » des leucémies.

Il est difficile de se prononcer.

En tous cas, Pittaluga a bien mis en évidence des anomalies cytologiques dans toutes les formes de passage entre le proérythroblaste et l'érythroblaste orthochromatique.

« a) Des formes à caryolyse et des processus d'expulsion nucléaire dans les érythroblastes encore polychromatophiles, pauvres en hémoglobine, très

proches des proérythroblastes basophiles (ce phénomène ne s'avère jamais dans l'érythropoïèse normale).

« b) Des grosses cellules érythroblastiques (macroérythroblastes) avec noyau encore au stade primaire de chromatine diffuse, spongieuse, hypochromique, mais un cytoplasme mûr orthochromatique, donc acidophile et riche en hémoglobine (c'est le phénomène inverse, aussi anormal que le précédent).

« c) Des érythroblastes intermédiaires avec des grains ou des petites masses de chromatine projetées dans le cytoplasme et reliées au noyau par des filaments.

« d) Des granulations basophiles nombreuses et fines dans le cytoplasme de plusieurs érythroblastes en mitose. »

De ces anomalies décrites par Pittaluga nous rapprochons les remarques de Crosnier et Morel qui ont été frappés par l'aspect frangé du protoplasme et la déformation polygonale de l'élément rouge nucléé, sous la pression des hématies voisines.

Il y a donc un trouble profond de la maturation des érythroblastes.

Signalons enfin que le chiffre des érythroblastes peut augmenter paradoxalement après splénectomie (Duvoir, Olmer et Paillas), ce qui s'expliquerait par une recrudescence de l'activité érythroblastique du foie (comme dans l'observation de P. E. Weil).

Pour achever cette étude hématologique, nous devons souligner un fait qui n'a pas toujours été bien mis en évidence par les divers auteurs ; c'est la *disproportion évidente qui existe entre les érythroblastes et les réticulocytes.*

Chaque fois que ceux-ci ont été recherchés, leur chiffre s'est toujours avéré remarquablement faible eu égard au chiffre des érythroblastes. Cet élément important peut fournir un *argument différentiel capital avec les anémies banales* régénératives où le chiffre des réticulocytes (après coloration vitale) est toujours très supérieur à celui des érythroblastes sanguins (dans les cas où ils existent). D'ailleurs ces anémies banales présentent une anisocytose plus régulière et pas de poïkilocytose. Cette disproportion érythroblastes-réticulocytes permet aussi d'intéressantes considérations pathogéniques sur lesquelles nous reviendrons. Elle montre bien que l'apparition des érythroblastes et des réticulocytes n'obéit pas aux mêmes lois.

Les plaquettes sanguines sont en règle légèrement diminuées sans qu'il y ait thrombocytopénie extrême (100.000 à 200.000 en moyenne par mm3). Le chiffre de 30.000 est exceptionnel.

Celui de 400.000 (ou de 490.000 comme dans notre observation) est rare.

Unique reste à ce point de vue l'observation de Duvoir où le chiffre des plaquettes est monté à 4.000.000 après splénectomie.

Il y a là encore une disproportion flagrante entre l'augmentation des mégacariocytes (du sang et des tissus) dans de nombreuses observations, et l'abaissement relatif du taux des plaquettes qui en dérivent. Nous formulons à ce sujet les mêmes remarques que nous formulions sur la disproportion réticulocytes érythroblastes.

L'épreuve de la spléno-contraction à l'adrénaline modifie peu les données de l'examen comme elle modifie peu les dimensions de la rate. Dans quelques cas cependant elle a pu mettre en circulation des érythroblastes et permettre un diagnostic jusque là en suspens (crypto-érythroblastose).

Le splénogramme n'a pas toujours pu être pratiqué, même depuis que P. E. Weil et ses élèves ont codifié la technique de la ponction splénique, devenue d'un usage courant. Il fournit cependant des données capitales. Car même dans les cas où l'hémogramme est normal ou quasi normal, le splénogramme est toujours pathologique. En particulier, dans les cas de crypto-érythroblastoses (4 cas sur 6 observ. publiées par P. E. Weil en 1937), il permet un diagnostic impossible à faire par ailleurs. Il montre en effet la présence d'éléments myéloïdes jeunes au détriment de la série lymphomonocytaire. Ces éléments jeunes représentent les 3 lignées : érythroblastique, myéloblastique et mégacariocytaire.

Le taux des polynucléaires varie	de 10 à 60 %.
Celui des myélocytes	de 11 à 22 %.
Celui des normoblastes	de 5 à 35 %.
Celui des mégaloblastes	de 4 à 45 %.

La prédominance d'une lignée est contingente.

Le taux des érythroblastes dépasse celui des myélocytes dans les observations de P. E. Weil, de Duvoir, de Waitz, de Hugonot.

Le taux des myélocytes dépasse celui des érythroblastes dans les observations de Carnot, de May.

Pour les Lyonnais, le taux des éléments granuleux dépasserait toujours celui des éléments rouges nucléés.

A titre d'exemple, nous citons côte à côte un splénogramme normal (in thèse J. Perles) et un splénogramme d'érythroblastose (observ. de Duvoir et Pollet).

Splénogramme normal

Polys N	12
Polys E	2
Lymphos adultes	19
Lymphos jeunes	2
Grands lymphos	49
Monocytes	14
Plasmocytes	2

Fond épais, légèrement granuleux, hématoblastes peu nombreux.

Globules rouges normaux.

Aspect lymphocytaire avec quelques cellules jeunes.

Splénogramme d'érythroblastose

Polys N	10,8
Polys B	2,8
Métamyélos N	8,4
Myélos N	3,8
Myéloblastes	2
Lymphos	5
Lymphoblastes	2,6
Monocytes	3
Moyens monos	5,2
Plasmocytes	3,2
Normoblastes polych.	3
Normoblastes ortho.	5
Promégaloblastes	3,2
Mégalos basos	20,2
Mégalos polych.	15,4
Mégalos orthoch.	6,2

Quelques noyaux isolés.

Fond clair.

Plaquettes d'apparence normale.

Globules rouges normaux.

L'hépatogramme donne, quand il est fait, des résultats comparables. Peut-être est-il plus riche en érythroblastes et en mégacariocytes.

Il n'a pas d'intérêt diagnostique.

Pour P. E. Weil il permettrait selon ses résultats de diriger la thérapeutique vers la splénectomie ou non, bien qu'une atteinte légère du foie ne soit pas pour cet auteur une contre-indication à l'intervention chirurgicale.

Le myélogramme donne des résultats essentiellement variables. *Dans la règle cependant il est normal ou voisin de la normale.*

La moëlle osseuse assiste en principe « impassible » au processus pathologique de prolifération myéloïde global extra-médullaire.

Assez souvent on y décèle une aplasie médullaire partielle : Duvoir, May, P. E. Weil.

Nous en rapprochons notre cas qui présentait une hypoplasie médullaire dans le sens myéloblastique et érythroblastique au profit d'une lymphomonocytose relative.

Cependant il existe des cas où le processus de prolifération érythroblastique se retrouve aussi dans la moëlle, ce qui nous incite à faire quelques réserves aux affirmations de divers auteurs qui font de l'érythroblastose une maladie d'organe et non une maladie de système.

Ces cas d'hyperplasie se retrouvent dans les observations de Villa, de Pittaluga Loeper (85 % d'érythroblastes), de Van Buchem (60 %), de Raillet et Ginsbourg (30 %), de Hugonot et Sohier.

Conclusions de l'examen hématologique —

Les caractères essentiels de l'examen hématologique consistent donc en la présence de formes jeunes érythroblastes et myélocytes aussi bien dans le sang que dans la rate.

Il est fréquent de constater un certain désordre et certains paradoxes dans les chiffres des proportions respectives des éléments figurés.

En particulier des érythroblastes sans réticulocytes, des éléments myélocytaires jeunes sans granulocytose, souvent même une lymphomonocytose nette.

Les autres données du laboratoire

Elles sont peu importantes dans l'ensemble.

La résistance globulaire est normale ou même légèrement augmentée. Atkinson a cité l'observation de 2 cas d'érythroblastose chez des adultes co-utérins dont les parents en apparence bien portants présentaient une résistance globulaire augmentée.

Nous mettons tout à fait à part le cas de Troisier et Cattan avec ictère hémolytique.

La bilirubinémie (directe et indirecte) est normale.

La cholestérolémie est normale ou légèrement diminuée.

Le glutathion du sang semble n'avoir été étudié, à notre connaissance, que par P. E. Weil, Aschkenazy et Capron.

D'après leurs recherches, le glutathion total serait augmenté (plus de 230 mmg. par litre) et surtout *il n'y aurait pas de glutathion oxydé.*

Le métabolisme de base est constamment augmenté (P. E. Weil) (Pittaluga Loeper + 36 %).

Nous-mêmes avons trouvé chez notre malade un métabolisme à + 41 %.

C'est un fait constant et explicable dans les maladies du sang accompagnées ou provoquées par une hyperplasie pathologique. Gunderson, puis Grafe ont publié des travaux sur ce sujet.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution spontanée de l'érythroblastose chronique de l'adulte est irrémédiablement fatale.

Mais elle s'échelonne sur plusieurs années (de 3 à 15).

Etant donné l'insidiosité de la maladie, le début est très difficile à fixer.

Le malade ne consulte en effet probablement que longtemps après le début réel. Les premiers symptômes fonctionnels ou généraux sont très tardifs. A titre d'exemple citons le cas de Duvoir et Pollet dont la grosse rate avait déjà été reconnue par un médecin lors d'une fièvre typhoïde 8 ans avant la première consultation de la malade dans le service ; et déjà la rate devait être fort volumineuse puisque ce médecin avait laissé prévoir une splénectomie.

Dans un cas de Crosnier et Morel (cas B) le malade conserve une bonne santé apparente 4 ans après le premier examen hématologique.

L'aggravation est *très lente* mais elle est progressive. La rate augmente de volume, le foie s'hypertrophie, une ascite peut apparaître avec œdèmes des bourses et des jambes (Pittaluga). Le plus souvent c'est l'anémie et la cachexie qui impriment leur cachet à la maladie. L'évolution semble alors se précipiter et l'on assiste dans les derniers mois à une aggravation rapide.

Ces malades meurent soit d'anémie, soit de cachexie, soit d'une infection intercurrente, soit d'hémorragie grave. La terminaison par un syndrome de leucémie aiguë est rarissime (Villa, Marchal) et ces cas sont nosologiquement discutables.

Etant donné ces caractères évolutifs, il est difficile de juger des essais thérapeutiques. Aucun traitement jusqu'ici n'a donné des améliorations stables. Les malades ayant survécu à l'intervention sont morts au plus tard dans les 4 années suivantes, sans qu'il ait toujours été possible, d'ailleurs, d'imputer leur mort à la maladie elle-même. La radiothérapie compte à son actif des améliorations cliniques et hématologiques (c'est par exemple le cas de notre malade ; c'est le cas du malade No. 2 de Crosnier et Morel). Mais la rechute semble inévitable et l'effet des rayons X s'estompe à chaque nouvelle série comme il est de règle dans beaucoup de maladies du système réticulo-endothélial (Hodgkin par exemple).

Traitée ou non, la maladie érythroblastique comporte un pronostic des plus sombres, ce qui l'oppose avec les érythroblastoses de l'enfant dont certaines sont susceptibles de guérison.

FORMES CLINIQUES DE L'ERYTHROBLASTOSE CHRONIQUE DE L'ADULTE

Du point de vue clinique, comme du point de vue hématologique, nous pouvons présenter deux grands types d'érythroblastose chronique ou « maladie érythroblastique vraie » de l'adulte : les formes anémiques et les formes polyglobuliques. Ces deux grands types sont réunis par des formes de passage de l'un à l'autre (anémie chez d'anciens polyglobuliques).

1° — *La forme anémique* est, de très loin, la plus fréquente.

Nous en avons étudié à la symptomatologie les caractères essentiels et les modalités.

2° — *La forme polyglobulique* se présente cliniquement comme une polyglobulie essentielle ou maladie de Vaquez. Il est même probable qu'on a souvent confondu à tort les deux affections (P. E. Weil).

Dans les deux cas, on trouve en effet une érythrose cutanée et muqueuse prédominant parfois au visage ; une augmentation de volume de la rate, et quelquefois même de l'hypertension artérielle.

Des caractères nets cependant les séparent. Cliniquement la rate, dans la maladie de Vaquez, n'atteint jamais les proportions considérables qu'elle prend dans l'érythroblastose. Le foie est, lui aussi, relativement plus hypertrophié dans cette dernière affection.

Ce sont en fait les caractères hématologiques qui discriminent les deux affections.

Même si dans la maladie de Vaquez on peut trouver par poussées des globules rouges nucléés, leur proportion reste toujours extrêmement faible. L'augmentation du chiffre des hématies porte presque uniquement sur des globules rouges adultes peu déformés.

Dans l'érythroblastose à forme polyglobulique au contraire le chiffre des hématies dépasse rarement 6.500.000, les lésions des globules rouges sont toujours très accentuées : anisocytose, polychromatophilie (hématies basophiles), poïkilocytose (ovalocytes et schistocytes). On y trouve aussi des hématies à granulations basophiles, à corps de Joly, à anneaux de Cabot. Le taux des érythroblastes dans le sang est aussi variable que dans la forme anémique de l'érythroblastose. Ce n'est donc pas sur lui qu'il faut compter pour faire le diagnostic de façon absolue. Mais il existe ici une réaction myéloïcytaire nette, si forte parfois qu'on a pu parler d'érythroleucémie.

La ponction de la rate est d'un secours inappréciable. Le splénogramme révèle un taux important d'hématies nucléées variable de 20 à 50 % avec souvent mégacaryocytes et réaction myélocytaire. Rappelons cependant que Letulle et Jacoel (1924) ont signalé la participation active de la rate remplie d'ilôts en métaplasie myéloïde « dans des cas authentiques d'érythrémie de Vaquez ». A la lumière des travaux plus récents nous nous demandons si ces « cas authentiques » de maladie de Vaquez ne peuvent être rangés dans le cadre des érythroblastoses.

L'hépatogramme donne des résultats analogues.

Le myélogramme montre la pauvreté de la moëlle en cellules et la discrétion sinon l'absence de réaction érythroblastique.

Un dernier argument enfin d'ordre thérapeutique nous incite à séparer nettement l'érythrémie de Vaquez et l'érythroblastose à forme polyglobulique : c'est l'action de la radiothérapie splénique qui donne des résultats brillants dans les cas purs de maladie de Vaquez et seulement des améliorations passagères dans l'érythroblastose.

3° — *Les formes de transition* entre forme anémique et forme polyglobulique de l'érythroblastose se manifestent par un chiffre normal de globules rouges au moins pendant une partie de l'évolution.

Formes particulières —

Une forme clinique intéressante de l'érythroblastose chronique de l'adulte est constituée par ce qu'il est convenu d'appeler la *« maladie de Bennett »*. C'est une érythroblastose anémique avec ostéoporose et stéatorrhée (Bennet, Hunter et Vaugham, 1932). Dunner, Hirschfeld, Geraldy, Engelbrecht et Holm, Witts, Kracke (cités dans le mémoire de Pittaluga et Loeper) ont étudié cette affection. Van Buchem en a publié un cas. Elle se caractérise par une anémie très prononcée avec érythroblastose par des troubles osseux du type ostéoporotique et par des troubles du métabolisme des graisses. Ces auteurs étudient les relations de la maladie avec les anémies par carence de principe actif anti-anémique d'origine gastro-intestinale (maladie de Biermer — Sprue) et avec la maladie de Cooley des enfants.

Nous citons à ce propos le travail de Volhard sur « les rapports entre l'érythrémie et le principe anti-pernicieux ». Pour lui, il y aurait dans tous ces troubles participation probable du cerveau intermédiaire et de l'hypophyse. Nous ne pouvons nous empêcher d'en rapprocher les multiples troubles du métabolisme cités par divers auteurs dans l'érythroblastose (calcium, eau, lipides...) et remarquer que l'hypophyse et le tuber sont considérés actuellement comme la glande « endocrine directrice » de ces divers métabolismes.

Nous ne voulons pas revenir sur les diverses formes hématologiques (à prédominance érythroblastique, myéloïde, ou mégacariocytaire) de l'éry-

throblastose. Nous avons envisagé leurs modalités au chapitre de la symptomatologie. Nous considérons, d'après la revue critique des diverses observations, qu'il n'y a là que des nuances et qu'elles peuvent toutes entrer dans le cadre de l'érythroblastose en général.

Pour terminer, nous insistons de nouveau sur les *crypto-érythroblastoses* dont le diagnostic n'est pas fait sur l'hémogramme. Dans ces cas, l'épreuve de la spléno-contraction à l'adrénaline peut quelquefois mettre en circulation des éléments jeunes de la série érythroblastique ou myélocytaire. Les ponctions couplées des centres permettent toujours le diagnostic.

DIAGNOSTIC

Cliniquement, l'érythroblastose chronique primitive de l'adulte se manifeste essentiellement par une splénomégalie importante chez un sujet présentant des signes fonctionnels et généraux éminemment variables et contingents.

L'anémie même, pour très fréquente qu'elle soit, n'est pas constante. Elle peut faire défaut ou être remplacée par une érythrémie.

C'est dire que le diagnostic clinique est pratiquement impossible.

Il est même possible qu'on ait étiqueté « splénomégalies essentielles » un certain nombre d'érythroblastoses.

L'examen hématologique est donc indispensable, adjoint, chaque fois qu'on le peut, aux ponctions couplées des centres hématopoïétiques.

Il faut savoir éliminer un certain nombre d'affections :

1° — *Les cirrhoses hépatiques splénomégaliques :*

Le tableau est entièrement différent. Même dans les premières phases d'une cirrhose, les signes et les antécédents d'éthylisme, l'aspect du malade, les petits signes qu'il est classique d'attribuer à l'hypertension portale au début, les signes d'insuffisance hépatique, orienteront rapidement le diagnostic.

2° — *L'ictère hémolytique, l'ictère splénomégalique familial,* si discrets qu'ils puissent être, ne donneront pas le change. L'étude de la résistance globulaire tranchera. L'ictère est un phénomène inhabituel dans les érythroblastoses. Les rares cas qui en ont été publiés (en particulier le cas de Troisier et Cattan) ne peuvent être rigoureusement classés parmi les érythroblastoses chroniques primitives de l'adulte ; mais peuvent être plutôt rangés parmi les réactions érythroblastiques secondaires.

La splénectomie est là parfaitement indiquée et donne d'excellents résultats.

3° — *L'anémie pernicieuse du type Biermer* est rarement à envisager.

Jamais la splénomégalie quand elle existe n'atteint les proportions énormes de la splénomégalie de l'érythroblastose. Les signes associés, la ponction sternale, les réactions plastiques à l'hépatothérapie sont des appoints décisifs.

4° — *Le syndrome de Banti* pourrait être discuté, en théorie, du moins à sa phase de début, splénomégalique.

Mais ce diagnostic a pour lui l'absence de signes sanguins en dehors d'une anémie possible, légèrement hypochrome à tendance mononucléaire et l'évolution vers la spléno-hépatomégalie ultérieure avec signes de cirrhose, troubles digestifs, hémorragies.

5° — *C'est la leucémie myéloïde et les « états subleucémiques »* qui restent presque toujours les plus difficiles à diagnostiquer de l'érythroblastose.

L'examen de sang montrant l'énorme leucocytose bigarrée, qui se retrouve toujours sur les frottis de rate et de moëlle (toujours atteinte de façon précoce et prédominante), emporte définitivement la conviction du médecin dans la leucémie.

Mais il est beaucoup plus difficile de discriminer les états subleucémiques avec leucocytose modérée de 20.000 à 40.000. Ceux-ci s'accompagnent presque toujours d'une réaction myéloïde nette de 10 à 30 % et bien souvent on trouve dans le sang un faible taux d'hématies nucléées.

N'y aurait-il pas là des formes de transition entre l'érythroblastose et la leucémie ? Si l'épreuve de la splénocontraction mobilise une forte proportion de globules blancs, on est tenté de diagnostiquer une subleucémie.

Dans le cas contraire et si le splénogramme met en évidence une réaction érythroblastique nette, nous pensons être autorisé, dans l'état actuel de nos connaissances, à porter le diagnostic d'érythroplastose. L'efficacité de la radiothérapie et l'évolution peuvent parfois trancher la question.

Bien souvent l'hésitation persiste même après examen anatomique.

Dans ces conditions, l'on comprend parfaitement l'usage du terme *« érythroleucémie »* utilisé par certains auteurs et la difficulté de se prononcer pour une érythroleucémie ou une crypto-érythroblastose. Nous rappelons, à ce propos, l'observation de Marchal, Chambon et Breton. La maladie se présentait d'abord comme une leucémie à polynucléaires ; est apparue 6 mois après une érythrémie ; le malade est mort enfin au bout de 4 ans au milieu d'un tableau clinique (et hématologique) de leucémie aiguë. Ces auteurs se demandent alors si l'érythroblastose est indépendante des leucémies.

La question n'est pas de pure terminologie ; elle est foncièrement nosographique, puisque pour P. E. Weil par exemple l'érythroblastose au contraire des leucémies serait une « maladie d'organe » et non de système. Nous exposerons plus loin nos conceptions à ce sujet.

6° — Nous avons vu à propos de la forme polyglobulique de l'érythroblastose comment on peut la séparer de la *maladie de Vaquez* ou érythrémie pure.

7° — *La crypto-érythroblastose,* splénomégalie sans modifications sanguines caractéristiques, ne peut être diagnostiquée que sur splénogramme.

C'est donc avant la ponction de rate qu'on pourrait envisager l'hypothèse :

— d'un syndrome de Banti à la 1re période,

— d'une splénomégalie myéloïde aleucémique,

— d'une tuberculose splénique — qui a été envisagée comme une étiologie de l'érythroblastose ;

— d'une syphilis splénique pure, d'existence douteuse en dehors d'autres stigmates de syphilis ;

— d'une splénomégalie paludéenne ;

— d'une leishmaniose splénique.

Quant aux *splénomégalies tumorales*, elles sont absolument exceptionnelles.

Le sarcome est douloureux, bosselé, et d'évolution très rapide.

L'endothéliome (maladie de Gaucher) de caractère familial, se révèle dès l'enfance et s'accompagne plus ou moins rapidement de manifestations hépatiques, osseuses, voire cutanées.

La lymphogranulomatose maligne (maladie de Hodgkin) est très rarement purement splénomégalique.

Le kyste hydatique n'est envisagé que sur les petits signes d'hydatisme et n'est affirmé qu'après intradermo-réaction de Casoni.

Angiome et lymphangiome sont des découvertes d'intervention.

Au total, l'érythroblastose de l'adulte se présente comme une splénomégalie avec érythroblastose sanguine, et au moins érythroblastose splénique (dans les crypto-érythroblastoses). Parvenu à ce stade, le diagnostic a franchi la première étape. Avant d'affirmer l'érythroblastose chronique primitive de l'adulte, *il faut s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une réaction érythroblastique secondaire.*

Nous passons volontairement sous silence l'érythroblastose aiguë (ou « myélose érythrémique aiguë » de Di Guglielmo ou « érythromyélose aiguë » de Chevallier) qui se présente de façon entièrement différente comme une maladie grave, aiguë, survenant chez les jeunes adultes et emportant en quelques semaines le malade. L'érythroblastose chronique n'a pas plus d'analogie clinique avec l'érythroblastose aiguë que la leucémie myéloïde n'en a avec la leucémie aiguë.

Mais chez un adulte apparemment peu touché, la constatation d'érythroblastes dans le sang n'autorise nullement à parler d'érythroblastose chronique primitive. Il existe en effet des réactions érythroblastiques sanguines secondaires.

— Les unes sont *post-hémorragiques*. Elles peuvent succéder à l'anémie aiguë des hémorragies graves et constituent un témoin de régénération. Elles sont précoces et transitoires. Toujours faibles (moins de 5 %) et purement

normoblastiques. Enfin fait important, elles vont de pair avec une réticulocytose nette. *La moëlle osseuse et non la rate* est le siège de la réaction érythroblastique.

— Les autres sont *toxiques*. Elles sont déjà beaucoup plus rares. Le taux des érythroblastes reste encore plus faible. L'origine du processus est là encore la moëlle osseuse. Tel est le cas de certaines intoxications chroniques au plomb.

— Les réactions érythroblastiques *infectieuses* seraient consécutives à un processus inflammatoire chronique touchant le système réticulo-endothélial. Aucun argument ne prouve, à coup sûr, leur existence. Rien ne permet de les distinguer de façon formelle de la « maladie érythroblastique ».

— Les « érythroblastoses *cancéreuses* » sont secondaires à l'envahissement cancéreux de la moëlle osseuse (ou uniquement à l'envahissement cancéreux du tissu hématopoïétique). Quelques observations en ont été publiées de Epstein à Mallarme. Leur diagnostic a pu être fait dans le cas de Mallarme et Gorin par la découverte de cellules cancéreuses dans la moëlle. Le cancer primitif était un cancer du pancréas. Si nosographiquement ces érythroblastoses cancéreuses sont très éloignées de l'érythroblastose chronique primitive de l'adulte, elles posent des problèmes pathogéniques voisins.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'anatomie pathologique a été étudiée par de nombreux auteurs soit sur les pièces nécropsiques, soit sur les pièces prélevées lors d'une intervention (splénectomie et parfois biopsie hépatique pré-opératoire). Les résultats en sont toujours concordants.

C'est la *rate* qui présente des lésions constantes et les plus caractéristiques.

La rate est toujours hypertrophiée et cette hypertrophie est toujours considérable et souvent « plus forte même que celle des grosses rates leucémiques » (P. E. Weil). Elle pèse en moyenne de 1 à 3 kg. :

1 kg. 700 (Pittaluga, Loeper, Lemaire et Mallarme),
1 kg. 700 (Marchal, Chambon, Breton),
1 kg. 200 (Duvoir et Pollet),
4 kg. 800 (Olmer).

Seule l'observation de Van Hers présente une rate atrophiée.

Dans l'observation de Korner (in thèse Aubert), la rate pèse 600 gr. ; encore ce cas doit-il être mis à part, étant de situation nosographique mal définie.

Macroscopiquement, la consistance est ferme, la capsule épaissie, régulière, lisse, avec périsplénite fréquente. Pittaluga et Loeper ont observé quelques infarctus corticaux. A la coupe, elle est ferme et homogène, de teinte rouge foncé ou plus rarement cuivrée. Les zones nécrotiques sont beaucoup moins fréquentes que les infarctus centraux.

Plus exceptionnellement, au milieu de travées scléreuses, on y décèle de petits nodules jaunâtres qui rappellent les nodules de Gaudy-Gamma.

Microscopiquement, la structure est très modifiée.

1° — Il existe une *sclérose* véritable en bandes qui dissèque le parenchyme sans jamais cependant revêtir l'importance qu'elle a dans la maladie de Banti.

Cette sclérose est orientée surtout autour des vaisseaux et peut renfermer des infiltrations pigmentaires en zones ou en foyers (hémosidérine) ou des nodules voisins du type Gaudy-Gamma. Cette sclérose frappe sur un fond de prolifération fibroblastique diffuse.

2° — *Le développement de la pulpe rouge* est souvent considérable et tend à étouffer les corpuscules lymphoïdes de Malpighi « qui peuvent même

être complètement absents » (Favre) et le siège de dégénérescence hyaline centrale avec oblitération de l'artère folliculaire (Pittaluga).

— Le développement de la pulpe rouge est dû à une stase sanguine à prédominance érythroblastique qui occupe les lagunes et les sinusoïdes spléniques œdématiés.

— D'autre part, il est dû à une hyperplasie lâche, œdémateuse et régulière des cellules du tissu réticulaire et des cordons. D'intensité variable, elle peut être très forte et « homogénise la pulpe splénique en colmatant l'intérieur des cordons de Billroth et la lumière des sinus » (in thèse Aubert). Ces cellules hyperplasiées sont en partie érythrophagiques. La trame désorganisée est envahie par des éléments jeunes : histiocytes, hémohistioblastes.

Dans quelques cas, on a pu trouver des nodules à nécrose caséiforme avec rares bacilles acido et alcoolo-résistants (P. E. Weil, Hugonot et Sohier).

3° — Le caractère pathognomonique est fourni, sur ce fond de réticulo-endothéliose par la *présence de foyers disséminés de prolifération à triple orientation* dont une (ou deux) peut être prédominante.

— *Prolifération érythroblastique* massive, toujours notée, très souvent prédominante. Ces ilôts circonscrits, à limites précises, sont très riches en éléments et très nombreux dans la préparation.

Les formes les plus jeunes se présentent plus volontiers au centre des ilôts et les plus évoluées à la périphérie. Ils sont constitués de pro-érythroblastes, d'érythroblastes basophiles puis polychromatiques, puis orthochromatiques ; de normoblastes et de quelques mégaloblastes ; des globules rouges adultes peuvent s'y voir mais souvent déformés et peu nombreux (Olmer et Paillas).

— *Prolifération myéloïde* en nappes plus étendues, à limites moins précises, moins nombreuses aussi. On y trouve tous les éléments blancs granuleux du myéloblaste au polynucléaire adulte.

La proportion importante des éosinophiles n'est retrouvée que par quelques auteurs.

— *Prolifération mégacariocytaire :* est aussi presque toujours retrouvée. Dans quelques cas, les mégacariocytes sont même très abondants (Florentin, P. E. Weil). Leur répartition est variable : dans le reticulum, dans les ilôts érythroblastiques ou myéloïdes.

Les figures présentées laissent supposer que leur origine est bien réticulo-endothéliale... Ils naissent des cellules du reticulum splénique, et des cellules de l'endothélium des vaisseaux.

On y trouve les mégacarioblastes à noyau clair, avec nucléole et chromatine lâche ; les mégacariocytes de Ferrata sans nucléole, à protoplasma basophile ; les mégacariocytes adultes à noyau très contracté à protoplasma acidophile, contenant même parfois des plaquettes néoformées (in thèse Aubert).

Dans l'ensemble, les phénomènes de phagie ne sont pas indiqués par les auteurs. Olmer et Paillas, eux, soulignent *« l'absence de phagie marquée »*.

Le foie vient au deuxième rang dans l'ordre de fréquence des lésions anatomiques. Il est, pour ainsi dire, toujours touché au moment où l'on découvre l'affection. Il semble cependant l'être moins que la rate, et secondairement. Mais les lésions hépatiques évoluent ensuite pour leur propre compte. P. E. Weil a même cité un cas où les hépatogrammes en série ont montré l'exagération que subissaient les lésions hépatiques après splénectomie.

Macroscopiquement, il est aussi hypertrophié. Il pèse
de 2 à 3 kg. 500 en moyenne.

2 kg. 800 (Pittaluga, Loeper).

1 kg. 700 seulement dans le cas de Marchal, Chambon, Breton.

Lisse, ferme, de coloration normale, sans épaississement de la capsule.

Compact et un peu congestionné, il apparaît rougeâtre à la coupe. L'observation de P. E. Weil, Isch-Wahl, Perles avec foie jaunâtre, « comme infiltré de graisse », reste unique.

Microscopiquement, l'hyperplasie conjonctive est discrète ou nulle.

La structure lobulaire est en général conservée.

Les travées des cellules glandulaires sont reconnaissables.

Les sinus élargis sont le siège de stase.

Les cellules hépatiques sont surchargées de lipides et de pigment biliaire.

Deux phénomènes bien particuliers :

1° — Une hyperplasie nette des cellules de Kupffer surchargées en partie de pigment.

2° — Des formations en ilôts de métaplasie myéloïde analogues à celles de la rate. Elles respectent en général l'espace porte et apparaissent surtout dans les vaisseaux capillaires intertrabéculaires.

Ce sont des ilôts de prolifération érythroblastique.

Ce sont des ilôts de prolifération myéloïde et même souvent des ilôts de prolifération mégacariocytaire.

Pour les auteurs lyonnais, la mégacariocytose y serait même relativement plus intense que dans la rate.

En somme, le foie rappelle l'aspect fœtal. Mais les lésions y sont surtout intravasculaires.

Hugonot et Sohier ont trouvé dans le foie de leur malade comme dans sa rate, de rares bacilles acido et alcoolo-résistants « typiques » au centre de nodules à nécrose caséiforme.

La moëlle osseuse présente des lésions essentiellement variables suivant les cas. Le plus souvent elle présente un aspect normal (P. E. Weil).

Parfois elle se montre à l'examen le siège d'une aplasie graisseuse avec pauvreté en éléments jeunes de la série myéloïde (Duvoir et Pollet) et ri-

chesse relative en éléments mononucléés (lymphocytes et monocytes) (P. E. Weil, Isch-Wahl, Perles). Rappelons ici que le myélogramme de notre malade présentait cette lymphomonocytose.

Parfois la moëlle a un aspect sensiblement normal, n'était l'augmentation des mégacariocytes (Waitz et Warter).

Enfin elle peut être le siège d'une érythroblastose marquée (90 % dans le cas de Pittaluga-Loeper), avec ou non prolifération de la série myélocytique (Waitz et Warter, Hugonot et Sohier).

Le squelette des os longs est le plus souvent normal ; il peut être le siège de décalcification en zones éparses. Nous en rapprocherons les lésions qu'ont trouvées les auteurs allemands publiant des cas d'érythroblastose de l'adulte avec « ostéosclérose » (Nauweck et Moritz, Hagedorn, Zadek), moëlle osseuse riche en mégacariocytes, travées fibreuses et ostéite conduisante.

Les autres organes sont touchés de façon essentiellement variable.

Ganglions : ils sont rarement atteints. Ils sont alors le siège d'une hyperplasie réticulaire avec macrophagie (érythrophagie).

Ils peuvent être exceptionnellement le siège d'une métaplasie érythroblastique ou plus exceptionnellement encore myéloïde globale (Favre, Speroni et Liambias). Dans cette dernière observation d'ailleurs la mégacariocytose tissulaire était généralisée (rate, foie, reins, moëlle osseuse, amygdales et ganglions).

Les poumons ont été trouvés, dans l'observation de Favre, le siège de prolifération myéloïde avec érythroblastes.

Les reins présentaient des petits foyers d'érythroblastose dans le tissu interstitiel.

La glande thyroïde, dans la même observation, présentait quelques foyers périvasculaires d'érythroblastose.

Les surrénales, dans le cas de Pittaluga-Loeper, ont été l'objet d'une étude minutieuse. La corticale dont les cellules étaient très riches en lipides endocellulaires, était considérablement hypertrophiée au contraire de la médullaire très réduite ($^1/_5$ de la normale). Outre un petit foyer nécrotique ou dégénératif d'un des pôles, on trouvait des « foyers épars d'érythroblastose (20 à 50 cellules proérythroblastiques) dans le mésenchyme limitant la corticale et la médullaire ».

De la constatation de ces lésions les auteurs induisent diverses hypothèses pathogéniques, concernant les troubles du métabolisme des lipides dans certaines érythroblastoses (érythroblastose ostéoporotique de Bennet avec stéatorrhée).

Ils pensent aussi que l'équilibre cholestérine-lécithines est réglé par l'hormone corticale et que cet équilibre est essentiel pour la formation physiologique des globules rouges. L'hypersurrénalisme cortical pourrait

provoquer une érythroblastose. Disons, sur le champ, que ces lésions surrénaliennes sont loin d'être la règle dans les érythroblastoses.

Cependant, il est vrai, comme le rappellent ces auteurs, que les lécithines des globules ont des relations de constitution moléculaire étroite avec les provitamines A. Il est vrai aussi que les glandes surrénales jouent un rôle important dans le métabolisme de la vitamine C. Or, expérimentalement, on peut déclencher des réactions érythroblastiques chez le jeune cobaye par carence de vitamine C ; chez le jeune rat par hypervitaminose A (Poumeau-Delille — Soc. de Biologie).

Il ne faut cependant juger qu'avec prudence car les réactions érythroblastiques chez les rongeurs s'observent au cours de nombreuses aggressions et n'ont aucun caractère de spécificité. De plus, s'il y a splénomégalie et érythroblastose splénique, il n'y a pas de réaction hépatique.

ETIOLOGIE

L'érythroblastose chronique primitive de l'adulte qui survient en règle entre 40 et 60 ans, plus volontiers peut-être chez la femme que chez l'homme, n'a pas d'étiologie actuellement déterminée. Seules des hypothèses ont pu être formulées. Aucune n'est convaincante.

Parmi celles-ci, c'est l'origine infectieuse qui a été le plus souvent proposée.

Selon P. E. Weil, l'érythroblastose pourrait être due aux infections chroniques susceptibles de toucher le tissu splénique : syphilis, paludisme et surtout tuberculose. Certes, dans les antécédents de notre malade, nous trouvons un paludisme confirmé hématologiquement et une syphilis possible. Ces arguments ne nous semblent pas suffisants. Eu égard au grand nombre de syphilitiques et de paludéens présentant une grosse rate, les érythroblastoses sont rarissimes.

Aucun argument anatomique n'a démontré dans les érythroblastoses l'intervention du paludisme ou de la syphilis.

C'est en fait *la tuberculose* qui a retenu le plus souvent l'attention de divers auteurs.

Des lésions histologiques ont pu être retrouvées dans la rate qui ressemblaient à des lésions tuberculeuses (P. E. Weil, Chevalier et See). Hugonot et Sohier ont constaté dans le foie et la rate des nodules à nécrose caséiforme avec rares bacilles acido- et alcoolo-résistants. Mais, dans aucun cas, l'inoculation au cobaye de fragments de pulpe splénique n'a pu tuberculiser cet animal, ni provoquer des modifications anatomo-pathologiques des organes hémopoïétiques.

Firkett, Favre, Hugonot découvrent des lésions caséiformes tuberculeuses dans les ganglions de leurs malades. Firkett, Godschmitt des lésions au niveau des poumons.

Expérimentalement Achard et P. E. Weil, puis Dominici et Rubens-Duval, provoquent chez le cobaye une tuberculose de la rate suivie d'une augmentation de volume avec formation de nodules analogues à ceux qui ont pu être découverts chez l'homme. Dominici et Rubens-Duval constatent même la constance et l'intensité de la réaction myéloïde.

Sans même tenir compte de faibles présomptions cliniques de tuberculose chez l'homme (cuti-réaction, Vernes-résorcines — P. E. Weil, Duvoir et Pollet), nous admettons que ces arguments ont quelque poids. Mais ils n'ont

pu être trouvés que chez un nombre très restreint de malades. D'autre part, l'expérimentation chez l'animal n'est pas spécifique ; de multiples causes peuvent provoquer une réaction érythroblastique :

— carence C (Poumeau-Delille),
— hypervitaminose A (Poumeau-Delille),
— saponine + thorium X (Gillot),
— streptococcies (Katzenstein),
— brucelloses (Saverio Signorelli),
— saponine (Firkett, Gaudolfo, Vasatino, Wuyts, Fabris),
— goudron (J. Bernard).

D'autres antécédents infectieux ont pu être relevés chez les malades :

— furonculose (Houcke et Gaudier),
— fièvre typhoïde (P. E. Weil, Ischwahl, Perles ; Duvoir, Pollet),
— chancre syphilitique (Hugonot et Sohier),
— lithiase biliaire infectée (Waitz et Warter),
— paludisme comme dans notre observation.

Les étiologies toxiques sont encore moins certaines :

L'observation de Firkett, Souza, Campos, d'une érythroblastose chez un sujet ayant présenté des signes d'imprégnation benzolique reste unique. Quant aux travaux expérimentaux précités, ils sont entachés par leur non spécificité.

L'origine tumorale reste enfin à discuter.

Par certains caractères tels que l'intensité de l'érythropoïèse, l'érythroblastose humaine se rapproche de l'érythroleucémie ou érythroblastose des poules de Ellermann et Bang ; chez la poule même, elle n'est pas toujours leucémique et peut prendre le type aleucémique.

Les leucoses de la souris étudiées déjà par Eberth en 1878, peuvent aussi revêtir une allure myéloïde leucémique ou aleucémique. Elles sont dues à la prolifération de myélocytes malins dont l'origine uni ou pluricentrique est inconnue.

Richter et Furth ont réussi à transmettre ces leucoses d'animal à animal en partant de produits leucosiques non filtrés contenant des cellules vivantes.

Chez les poules, Oberling et Guerin ont pu transmettre la maladie et en partant du virus leucémique obtenir de véritables sarcomes et même des épithéliomas. Ce qui démontre que chez l'animal et dans ces cas-là il y a peu de limites entre infection à virus et processus tumoral.

Sanc vouloir assimiler les myéloses humaines à celles de la souris ou de la poule, on est obligé de constater pour elles de lointaines analogies.

Dans l'état de nos connaissances, l'étiologie de l'érythroblastose humaine est indéterminée.

PATHOGÉNIE

Il subsiste tant d'inconnues dans cette affection que nous en sommes réduit uniquement à formuler des hypothèses pathogéniques.

Encore, pour faire des hypothèses sinon vraies du moins plausibles, y a-t-il lieu de rappeler les données que nous fournissent l'embryologie, l'étude clinique et hématologique, l'anatomie pathologique et l'expérimentation.

Embryologiquement, on admet trois phases dans l'hématopoïèse. Dans une première phase, ce sont les ilôts mésenchymateux qui fournissent les éléments de la première série rouge, série mégaloblastique.

Dans une deuxième phase, le foie et la rate fonctionnent comme organes hémoformateurs et mettent en circulation des érythroblastes du type normoblastique.

La troisième phase s'échelonne du sixième mois de la vie intra-utérine à la naissance ; elle est médullaire : la moëlle osseuse met en circulation des globules rouges adultes et un faible pourcentage d'hématies nucléées qu'il n'est pas rare de retrouver dans le sang pendant les heures, voire les quelques jours qui suivent la naissance.

Cliniquement, nous l'avons vu, il s'agit d'une affection à début insidieux qui a commencé bien avant qu'elle ne se révèle par l'énorme splénomégalie qui la caractérise. Elle s'accompagne volontiers de troubles digestifs et parfois de divers troubles du métabolisme de l'eau, des lipides, du calcium.

Hématologiquement, les érythroblastes sanguins sont avant tout des normoblastes, de morphologie anormale. Ils sont franchement pathologiques (Pittaluga). La réaction myéloïde du sang est quasi constante. Les autres caractères sont éminemment contingents et variables : anémie, taux des globules blancs, etc...

Nous voulons cependant insister d'emblée sur deux faits bien particuliers : 1° - les caractères des globules rouges adultes : ils sont *déformés, irréguliers, inégaux* ; 2° - *la disproportion évidente entre le taux des érythroblastes souvent notablement élevé et le taux relativement très faible des réticulocytes.*

L'anatomie pathologique nous montre une *métaplasie* érythroblastique myéloïde et mégacariocytaire en foyers importants dans la rate, le foie. La moëlle osseuse au contraire ne présente le plus souvent aucune réaction

hyperplasique, *ce qui distingue bien les érythroblastoses primitives des érythroblastoses secondaires.* Cette métaplasie peut être généralisée et atteindre tous les organes contenant du tissu réticulo-endothélial.

L'expérimentation sur l'animal met bien en évidence la facilité et la non-spécificité des réactions érythroblastiques secondaires ; elle n'a encore jamais réussi à créer un syndrome analogue à l'érythroblastose chronique dite « primitive » de l'adulte.

A la suite de ces différentes constatations, plusieurs questions se posent.

Tout d'abord, *l'érythroblastose ne serait-elle pas secondaire à l'anémie* et ne représenterait-elle pas une forme de régénération sanguine ? Nous n'hésitons pas à répondre par la négative. L'anémie *n'est pas* la cause de l'érythroblastose de la maladie érythroblastique vraie de l'adulte. Divers arguments étayent cette réponse.

Ici, les érythroblastes (qu'ils soient des mégaloblastes ou des normoblastes) sont différents des érythroblastes de la prolifération réactionnelle plastique des anémies. Leur anisocytose est plus irrégulière, leur poïkilocytose infiniment plus marquée. De même, comme le montrent les ponctions couplées des centres, ils sont originaires de la rate et du foie, et non le plus souvent de la moëlle osseuse. L'anémie peut être très légère, ou absente, voire même remplacée par une polyglobulie.

Enfin la réticulocytose est peu marquée et franchement dissociée de l'érythroblastose. On sait au contraire qu'une réticulocytose élevée est un test important et signe d'une régénération sanguine plastique.

On peut donc reprendre pour l'érythroblastose primitive de l'adulte la phrase de Mallarme à propos de l'érythroblastose cancéreuse : *« L'anémie n'est pas la cause mais la conséquence de l'érythroblastose* cancéreuse ; c'est la consécration d'une érythrogénèse perturbée et viciée. »

Pourquoi donc, peut-on se demander en second lieu, les érythroblastes n'aboutissent-ils pas aux globules rouges adultes ?

Une réponse partielle peut déjà nous être fournie par des constatations morphologiques. A l'étude hématologique, nous avons rappelé qu'il s'agissait d'érythroblastes « malades », franchement pathologiques en eux-mêmes. Et l'on concevrait très bien que des cellules malades ne puissent évoluer vers des globules adultes.

Mais une réponse plus générale, une loi, semble bien se dégager de l'étude de l'érythroblastose comme de leur comparaison avec d'autres syndromes sanguins :

Il semble qu'aucun élément figuré du sang ne puisse plus évoluer, à partir du moment où il passe dans le torrent circulatoire.

Tout se passe comme si un élément figuré, une fois sorti du centre hématopoïétique qui l'a créé, ne trouvait plus dans le milieu sanguin les

facteurs métaboliques nécessaires à son développement vers des formes plus évoluées.

Cette loi que nous n'avons jamais trouvée formulée nettement dans les traités d'hématologie nous permet de franchir une première étape non seulement dans l'explication de l'érythroblastose mais d'autres faits hématologiques paradoxaux. Ce n'est pas le lieu de les exposer dans leurs détails, ni de les énumérer tous. Pour mémoire, disons qu'il devient ainsi facile d'expliquer la dissociation érythroblastes-réticulocytes dans l'érythroblastose. Il devient ainsi facile d'expliquer pourquoi on trouve peu de réticulocytes dans la maladie de Biermer, et pourquoi au contraire la crise réticulocytaire apparaît comme test thérapeutique alors que les quelques mégaloblastes du sang disparaissent conjointement.

De même, on conçoit désormais pourquoi la véritable réparation d'une anémie post-hémorragique ne se fait que dans une deuxième phase, qu'après disparition de l'érythroblastose sanguine. Cette érythroblastose sanguine témoigne de *l'effort de régénération sans y prendre réellement part.*

Dans les affections hématologiques de la série blanche il semble bien en être de même. Et l'on concevrait mal pourquoi dans le sang une augmentation massive d'éléments blancs très jeunes (quelquefois même des cellules souches) n'aboutirait pas à une augmentation parallèle des éléments plus âgés.

La même loi semble s'appliquer aux plaquettes sanguines : dans les observations avec mégacariocytose sanguine, le chiffre des plaquettes (qui dérivent des mégacariocytes) est diminué !

En d'autres termes, le rôle des centres hématopoïétiques nous semble être un rôle certes créateur mais aussi un rôle de gardien des éléments figurés jusqu'à ce qu'ils soient adultes (ou presque adultes). Et certaines maladies du sang apparaîtraient alors comme des perturbations du barrage normal ; comme un abaissement du seuil de libération des globules. Le problème d'ailleurs n'aurait reculé que d'un pas. Nous ignorons tout ou presque des facteurs qui conditionnent les variations de ce seuil.

Pour l'érythroblastose chronique primitive de l'adulte, la question de seuil intervient probablement peu. La maladie n'a pas un siège médullaire dans la plupart des cas, mais un siège splénique et hépatique. Seule peut jouer cette impossibilité de maturation des éléments lancés dans le torrent circulatoire pour expliquer l'anémie en même temps que l'érythroblastose.

L'érythroblastose est-elle maladie d'organe ou maladie de système ?

P. E. Weil a voulu, en 1936, opposer la leucémie maladie de système à l'érythroblastose, maladie d'organe. L'opposition ne nous paraît pas aussi absolue que le voulait cet auteur.

Plus tard, en 1939, le même auteur l'opposant toujours aux leucémies, classe l'érythroblastose de l'adulte comme une maladie du couple spléno-

hépatique. Cette notion nous paraît devoir être révisée. Les observations se sont accumulées depuis cette époque, l'étude plus poussée des observations antérieures a pu être faite. Dans bon nombre de cas authentiques, les lésions anatomiques atteignent d'autres organes et parfois même la moëlle osseuse. Même si les lésions siègent primitivement sur la rate et le foie, elles se généralisent à une partie du système réticulo-endothélial. L'érythroblastose entre ainsi dans le cadre des maladies du système réticulo-endothélial, d'étiologie indéterminée.

Le reste de la pathogénie est du domaine de la pure hypothèse.

Parler de « maladie constitutionnelle », de «carences multiples », de « carences de principe anti-anémique par troubles gastro-intestinaux » ne fait pas beaucoup avancer la question dans l'état actuel de nos connaissances. On ne peut que grouper constatations et travaux expérimentaux divers sans pouvoir établir de lien solide entre eux.

Certes, des recherches récentes tendent à montrer que la caryolyse et l'expulsion des restes nucléaires des normoblastes est conditionnée par les échanges moléculaires entre le noyau et le stroma pendant la formation et la fixation de l'hémoglobine (Pittaluga). Le cuivre serait alors un élément indispensable à doses minimales comme catalyseur. Il n'est pas impossible qu'une carence puisse alors provoquer des troubles analogues à ceux de l'érythroblastose : carence en cuivre, carence en fer, carence des éléments pyrroliques de l'hémochromogène, carence des acides aminés de la globine.

Ces carences pourraient être d'origine digestive. Les mêmes troubles digestifs retentissant sur l'assimilation pourraient expliquer les troubles parfois associés du métabolisme de l'eau, des lipides, du calcium. Des carences de vitamines A ou D retentissant sur la formation des globules ne sont pas impossibles.

Des troubles endocriniens peuvent aussi être invoqués (rôle de l'hypophyse sur les mêmes facteurs [Volhard], rôle de la cortico-surrénale expliquant aussi les troubles du métabolisme du soufre, du métabolisme de la vitamine B_2 [qui joue dans la formation du pigment jaune de Warburg], du métabolisme des lipides, du cholestérol [équilibre cholestérol-lécithine dans la formation des globules rouges]).

La glande thyroïde elle-même a peut-être un rôle à jouer (élévation du métabolisme basal — travaux de Rof Callero sur l'érythroblastose et la thyroxine).

Toutes hypothèses intéressantes, mais encore incapables d'expliquer réellement l'érythroblastose chronique telle qu'elle se présente chez l'homme.

TRAITEMENT

Le pronostic de cette affection, nous l'avons vu, est extrêmement sombre. Mais l'évolution s'étage souvent sur plusieurs années ; aussi est-il fort difficile de juger des divers essais thérapeutiques. Dans la règle, ceux-ci ne semblent pas avoir été très probants. Ils ont apporté, tout au plus, des améliorations non négligeables mais jamais de guérison définitive. C'est encore la longue évolution, la possibilité d'améliorations spontanées, l'existence de rechutes qui expliquent les quelques contradictions d'ordre thérapeutique qu'on peut relever dans les différents auteurs.

Dans la forme anémique la plus fréquente, il est parfaitement logique de tenter des traitements anti-anémiques dits « symptomatiques », mais qui sont en fait basés sur des hypothèses pathogéniques. Les résultats en sont variables mais dans l'ensemble fort décevants :

— extraits hépatiques ; extraits de muqueuse gastro-intestinale, fer et cuivre à petites doses,
— acides aminés (en particulier des préparations à base d'arginine et d'acide glutamique),
— vitamines diverses A, B_2, D,
— corticostérone.

Toutes ces médications qui furent souvent associées doivent être essayées ; mais il faut se garder d'en attendre un résultat net. Plus intéressante est déjà la *transfusion* ou la *perfusion* lente. On sait les bons résultats qu'elles ont pu donner dans l'érythroblastose du nouveau-né ou du nourrisson. Dans le cas de Pittaluga et Loeper, elles ont pu amener une amélioration très transitoire.

Tzanck leur dénie toute efficacité.

Seules la radiothérapie et la splénectomie sont véritablement dignes d'être examinés.

La splénectomie a certes donné un excellent résultat chez le malade de Troisier et Cattan. Mais nous pensons qu'il s'agissait là d'une érythroblastose secondaire à un ictère hémolytique et nous mettons ce cas tout à fait à part. Seuls les cas d'érythroblastose primitive indiscutables méritent d'être examinés.

Sur 10 cas splénectomisés réunis en 1937 (in thèse J. Juster) :

— 6 sont morts de façon rapide entre 3 et 9 jours après l'intervention :
Cas de Favre, Croizat et Guichard : au bout de 3 jours,

Cas de Bianchi : au bout de 4 jours,
Cas de Dubinskaya : rapidement,
Cas de Gaudier et Houcke : au bout de 5 jours,
Cas de P. E. Weil et Chevallier et See : au bout de 24 heures,
Cas de Mizon : au bout de 9 jours.

L'intervention apparaît donc comme particulièrement grave et choquante chez ces sujets.

— 4 ont survécu plusieurs mois au moins :

Cas de Downey-Palmer, Powell : 3 mois 1/2

Langeron : après 5 mois pas d'amélioration, son sort reste inconnu,

Duvoir et Pollet : a vécu 43 mois. La cause de la mort survenue subitement au cours de l'« exode » de 1940 n'a pu être établie mais semble indépendante de la splénectomie.

P. E. Weil, Isch-Wahl, Perles, Scemama : le malade vivait dans des conditions précaires. La splénectomie n'a eu qu'une action temporaire. Le processus a continué à évoluer et s'est accentué au niveau de foie. Le malade est mort.

Nous avons pu relever d'autres cas de splénectomie.

Ils se sont terminés par la mort à plus ou moins bref délai :

Cas d'Olmer et Paillas : mort rapide.

Cas de Waitz et Warter : aurait semblé un bon résultat, mais le malade est mort 7 mois après d'un calcul du cholédoque.

Au total, la splénectomie n'a à son actif aucune guérison et la plus longue survie n'a pas dépassé trois ans et demi ce qui reste parfaitement dans les limites possibles d'une évolution spontanée. D'autre part, le pourcentage de mort immédiate ou très rapide est impressionnant. Il n'y a plus de survivants connus. On peut certes objecter que deux des splénectomisés sont morts peut-être d'une maladie intercurrente. Même s'il s'agit d'une coïncidence, on ne peut tirer argument de ces cas pour démontrer le bienfait de la splénectomie. Seule la malade de Duvoir et Pollet semblerait en avoir tiré un léger bénéfice.

On peut aussi penser qu'une splénectomie très précoce serait efficace au moment, disent certains auteurs, où l'affection est localisée à la rate ; il n'y a là que pure hypothèse. Si le processus érythroblastique semble toujours prédominer sur la rate, il n'est pas démontré qu'il présente un stade initial strictement localisé à cet organe.

En tous cas, même pour les auteurs les plus enclins à préconiser la splénectomie, l'atteinte de la moëlle osseuse par le processus érythroblastique te l'atteinte importante du foie constituent des contre-indications formelles, toutes choses égales par ailleurs (volume, adhérences, etc...).

La radiothérapie donne sans doute des résultats immédiats plus brillants. Après essai de la radiothérapie générale, dangereuse chez un malade fatigué, fragile et anémié, on semble n'avoir plus recours qu'à la radiothérapie (télérœntgenthérapie) locale sur la rate à petites doses ou à doses moyennes pénétrantes. Chez notre malade, ce sont des doses de 50 r. sur l'hypochondre gauche qui ont été utilisées par série de 10 à 12, bihebdomadairement. D'autres auteurs ont usé de la radiothérapie spléno-hépatique.

Les résultats sont loin d'être aussi nets que pour la leucémie myéloïde.

Dans certains cas, elle est totalement inopérante (c'est après échec de la radiothérapie que P. E. Weil tente une splénectomie).

D'autre part, les ponctions spléniques montrent toujours la persistance de foyers érythroblastiques. Quelquefois l'anémie s'aggrave (Carnot, Caroli, Busson) malgré une régression rapide de volume de la rate.

Notre observation démontre bien qu'on puisse obtenir, au moins temporairement, une importante régression de la rate (de 33 à 18 cm.). De même, dans les observations de May et Layani, de Marchal, Chambon et Breton.

Crosnier et Morel attribuent également à la radiothérapie une influence heureuse et une amélioration clinique évidente.

On peut même obtenir quelques améliorations de la formule sanguine (cf. hémogrammes de notre observation). Elle doit être naturellement cessée à la moindre alerte d'anémie plus marquée ou d'hypogranulocytose.

De l'ensemble des observations il résulte que la radiothérapie locale constitue une arme moins dangereuse et relativement plus efficace que la splénectomie dans l'érythroblastose chronique primitive de l'adulte. Mais actuellement, il ne faut pas fonder sur elle des espoirs inconsidérés ; elle ne met pas à l'abri des rechutes et des récidives et son effet comme dans beaucoup d'affections du système réticulo-endothélial, s'émousse progressivement. Elle doit être mise en œuvre parce qu'elle permet, sans grands risques, des améliorations non négligeables et qu'elle fournit au malade un appoint moral important sans diminuer l'activité physique dont il est capable et sans entraver ses occupations.

C'est un traitement ambulatoire mais qui n'empêche malheureusement pas l'issue fatale de la maladie.

CONCLUSIONS

Peut-être l'érythroblastose chronique primitive de l'adulte sera-t-elle un jour démembrée. Mais dans l'état actuel de nos connaissances, elle constitue une entité nosologique dont l'étude a réalisé un grand progrès en hématologie, parce qu'elle a permis de classer et de grouper un nombre important d'observations publiées sous divers noms.

Les ponctions couplées des centres hématopoïétiques ont précisé l'importance de la prolifération érythroblastique au niveau des divers parenchymes et ont mis en évidence la fréquence relative et jusqu'ici méconnue des crypto-érythroblastoses.

L'érythroblastose chronique primitive de l'adulte présente des caractères anatomo-cliniques propres :

1° — Anémie, le plus souvent, avec splénomégalie chronique très importante.

2° — Abondance d'érythroblastes, de myélocytes, et souvent de mégacariocytes, dans le sang, la rate et le foie. La prédominance plus ou moins nette d'une de ces trois séries sanguines explique assez les diverses terminologies utilisées pour une même entité.

3° — En règle, absence de réaction de la moëlle osseuse ; ce qui l'oppose aux érythroblastoses secondaires que nous n'avons pas envisagées.

L'érythroblastose chronique primitive de l'adulte est donc caractérisée par une *métaplasie* myéloïde érythroblastique et mégacariocytaire de la rate et du foie, sans participation de la moëlle osseuse.

Cependant, dans quelques observations, cette métaplasie semble susceptible de diffuser et se comporte alors comme une véritable maladie du tissu réticulo-endothélial.

L'évolution de la maladie est lente et porte sur plusieurs années. La mort survient le plus souvent par cachexie, sans grandes modifications terminales de la formule sanguine.

Les formes cliniques les plus intéressantes, en dehors des crypto-érythroblastoses, sont les formes polyglobuliques, rares, et les formes accompagnées de troubles des métabolismes de l'eau, des lipides, du calcium.

Nous ignorons tout de l'étiologie et de la pathogénie de cette maladie. L'étiologie tuberculeuse, la plus souvent invoquée, n'est ni constante ni même certaine. D'autre part, nous ne pouvons que noter des analogies lointaines

entre l'érythroblastose, les leucémies chez l'homme et les leucémies de diverses espèces animales. L'érythroblastose expérimentale chez les jeunes rongeurs se présente comme une « réaction érythroblastique » sans aucune spécificité.

Dans l'érythroblastose chronique primitive de l'adulte semble bien s'appliquer cette loi générale d'hématologie : l'impossibilité de maturation et d'évolution des éléments figurés du sang lancés, prématurément, dans la circulation générale, c'est-à-dire sortis des centres hématopoïétiques avant l'état adulte.

En résumé, un nombre suffisant d'observations comparables permet d'isoler cette entité hématologique qu'est l'érythroblastose chronique primitive de l'adulte contre laquelle aucune arme thérapeutique ne s'avère actuellement efficace.

VU
et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie
de Paris
G. ROUSSY

VU
Le Doyen :
A. BAUDOUIN

VU
Le Président de Thèse :
M. DUVOIR

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD et P. E. WEIL — La tuberculose de la rate chez le cobaye. Archives de Médecine expérimentale, No. 1, janvier 1906.

ALLARD — A propos d'un cas d'érythroblastose de l'adulte. Thèse Paris, 1940.

ATKINSON — Anémie à érythroblastes. Recherche de deux cas chez des adultes co-utérins. Théorie sur sa transmission. Le Sang, 1940—41, page 393.

AUBERT (Melle) — Les myéloses aleucémiques. Thèse Lyon 1939.

AUBERTIN — L'examen du sang dans le diagnostic des splénomégalies chroniques. Journal médical, février 1911, page 513.

BATTAGLIA — Les maladies de la moëlle osseuse; myélome et myélose aleucémique. Virchow's Archiv., 1928, 267, pages 106—125.

BENHAMOU — Les anémies spléniques cryptogénétiques. Bulletin médical, 1931, v. d., page 667.

BIANCHI — Splénomégalie myéloïde aleucémique. Haematologica, 1921, 2, pages 65—124.

CARNOT, CAROLI, BUSSON — La myélose hépatosplénique aleucémique. Son diagnostic par la ponction de la rate. Paris médical 95, 18 mai 1935, p. 449—455.

CAROLI, RAMBERT — Acquisitions récentes sur les maladies de la rate. Paris Médical, 14 mai 1938.

CASTEX, STEINGART, POLETTI — Hémoglobinurie. Anémie aiguë à régénération érythroblastique intense. Le Sang, 4 mai 1932.

CHINI — La myélose aleucémique mégacariocytaire. Il policlino Sez Medica, 43, No. 6, 1er juin 1936, pages 257—279.

CLERC — Splénomégalies avec myélémie de l'adulte. Traité de médecine de Roger, Widal, Teissier. Fasc. Sang, pages 406—412.

CROSNIER — Les interprétations litigieuses en hématologie pratique. Revue de médecine, octobre 1937.

CROSNIER et MOREL — Considérations hématologiques et cliniques sur la „maladie érythroblastique de l'adulte". Le Sang, tome XVI, No. 4, 1944, pages 285—292.

DALOUS, de BUIX, BOLLINELLI — Deux cas d'érythroblastose de l'adulte. Soc. Méd. chir. et pharm. de Toulouse, janvier 1943.

DOWNEY-PALMER et POWELL — L'origine des mégacaryocytes dans la rate et le foie dans un cas de myélose atypique. Folia haematologica, 1930, 41, p. 55—72.

DREYFUS A. — Présence dans le sang et dans la moëlle osseuse d'érythroblastose et d'érythrocytes primordiaux, en dehors de l'anémie pernicieuse. Le Sang, 5 mars 1936.

DUTMONT — La myélose aleucémique mégacariocytaire. Thèse de Lyon, novembre 1933.

DUSTIN — Les maladies érythroblastiques ou érythroblastoses. Soc. royale belge des Sciences médic. et natur. 4 mars 1940.

DUVOIR, POLLET, HERRENSCHMIDT, ARNOLDSON — Un cas de cryptoérythroblastose de l'adulte. Splénectomie. Résultats favorables. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 28 mai 1937. — Bull. et Mém. pages 744—758.

DUVOIR, POLLET, HERRENSCHMIDT, ARNOLDSON — Evolution d'un cas d'érythroblastose de l'adulte pendant 43 mois après splénectomie. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 21 mars 1941.

FAVRE, CROIZAT et GUICHARD — Syndrome hépatosplénique avec réticulomyélose aleucémique mégacariocytaire. Communication au Congrès français de médecine, octobre 1932, Paris

FAVRE, CROIZAT, GUICHARD — La myélose aleucémique mégacariocytaire. Contribution à l'étude des syndromes hépatospléniques. Annales de médecine 35, No. 1, janvier 1934, pages 1—43.

FLORENTIN, GIRARD, PICARD — La forme hémorragique de la myélose aleucémique mégacariocytaire. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 2 juillet 1937, pages 1061—1069.

FONTANA — Splénomégalie primitive avec myélose aleucémique extramédullaire. Pathologica, t. 21, 15 juillet 1929, pages 341 à 349.

FRUHLING — Une myélose érythroblastique familiale congénitale. Revue critique des érythroblastoses. Thèse de Strasbourg 1944.

GAUDIER et HOUCKE — Etude anatomo-clinique d'un cas de splénomégalie myéloïde aleucémique (Revue des maladies du foie et du pancréas, 1930, 5, pages 120—132).

GERIOLA — Cancer de l'estomac avec érythrémie chez une femme. Le Sang, 1939, page 178.

GIRAUD, CASABIANCA, PAGANI — Splénectomie avec érythroblastose sanguine chez un adulte spécifique. Com. méd. des Bouches-du-Rhône, 6 janvier 1939 — Marseille médical, 26 mars 1939.

GIRAUD, GUIBERT, DESMONS. SOUCHON — Erythroblastose de l'adulte. Soc. sciences méd. de Montpellier, 5 décembre 1941.

GUICHARD, GONIN — Valeur séméiologique de l'érythroblastose sanguine. Gazette des Hôpitaux, 1er février 1943.

HIRSCHFELD — La myélose aleucémique généralisée et sa place dans le cadre des maladies leucémiques. Zeitschrift für Klin. Medizin, 1914, 80, pages 126—173.

HOUCKE — Origine endothéliale des mégacariocytes dans un cas de splénomégalie myéloïde aleucémique. C.R. Soc. Biologique de Lille, 11 février 1930, I, page 725.

HUGONOT et SOHIER — Splénomégalie myéloïde mégacariocytaire amyélocythémique et tuberculose. Le Sang, 9, No. 9, 1935, pages 933—951.

JUSTER Jacqueline — Contribution à l'étude des érythroblastoses de l'adulte. Thèse Paris 1937.

LEQUIME — Un cas d'anémie myéloïde splénomégalique. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1er juillet 1932.

LINDEBOOM — La myélose dite aleucémique mégacariocytaire. Nederlandsch tijschrift voor geneskunde, an 82, No. 25, 18 juin, page 3072.

LOEPER, MALLARME et BRAULT — Erythroblastose cancéreuse. Presse médicale, 5 août 1939.

MALLARME et GORIN — L'érythroblastose cancéreuse. Le Sang, 1942, page 539.

MARCHAL, CHAMBON, BRETON — Sur un cas d'érythrémie avec leucémie aiguë terminale ; erythroleucémie ou crypto-érythroblastose? Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 11 octobre 1940, pages 651—657.

MAY, LAYANI, ISCH-WAHL, KIPFER — Erythroblastose à forme splénohépatique. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 23 avril 1937, Bull. et Mém., pages 586—593.

MENETRIER, AUBERTIN — Leucémie myéloïde et myélomatose. Journal de Physiologie et de Pathologie générale, 1906, page 652.

MIZON — La splénomégalie myéloïde aleucémique Thèse Lille, 1930.

MOORE et PASTORE — La splénomégalie avec érythroblastose survenue pendant la grossesse. The American Journal of Medical Sciences, v. 198, No. 2, août 1939.

OBERLING et GUERIN — La leucémie transmissible des poules, dans ses rapports avec les tumeurs malignes. Leeurvenhock Vereeniging. Amsterdam, juin 1935.

OBERLING et GUERIN — La leucémie érythroblastique des poules. Bull. Ass. française pour l'étude du cancer, 1934, No. 1.

OBERLING et GUERIN — Recherches sur la leucémie transmissible (érythroblastose) des poules. C.R. Soc. Biologie, 1933.

OLMER et PAILLAS — A propos des myéloses aleucémiques, splénomégalie myéloïde avec anémie, érythroblastémie et myélémie. Soc. franç. d'hématologie, 5 novembre 1934. — Le Sang, tome 9, No. 1, 1935, pages 90—95.

PERLES (Melle S.) — La ponction de la rate, procédé de diagnostic clinique. Thèse Paris 1935, Masson édit.

PITTALUGA, LOEPER, LEMAIRE, MALLARME — Anémie érythroblastique de l'adulte. Ann. Méd. 1939—1940, 46, No. 5—6.

PITTALUGA — Sur la pathogénie des anémies érythroblastiques des adultes. Le Sang, 1940, tome 14, No. 3.

PITTALUGA — L'anémie érythroblastique de l'adulte. Encyclopédie M.C., édition 1943.

RAGANEAU — Etude pathologique du syndrome : splénomégalie avec anémie et myélémie. Thèse Lyon, 1925, 1926.

RAILLIET et GINSBOURG (de Reims) — Splénomégalie érythroblastique. Le Sang, 5 février 1938, page 333.

RATHERY — Splénomégalie de type myéloïde sans myélocythémie. Soc. de Biologie, février 1902.

RIONDET — Les myéloses aleucémiques (myélose érythro-leuco-mégacariocytaire). Thèse Lyon 1942.

ROCH et MOSER — Splénectomie dans un cas de syndrome de Banti par myélomatose aleucémique, suivi pendant trois ans. Commun. au XIXme Congrès de Médecine française, 1937, page 324.

SPERONI et LLAMBIAS — Sur un cas de splénomégalie avec hémocyto-érythroblastémie et mégacariocytose tissulaire. Prensa medica Argentina, 15—20 mai 1929, page 1513.

TROISIER et CATTAN — Ictère hémolytique avec leuco-érythroblastose, splénectomie, guérison. Soc. franç. d'hématologie, 2 mars 1932, Le Sang 1932, 6, pages 426—435.

TUDHOPE — Crypto-leuco-érythroblastose. Journal of Pathology, page 99, 1937.

VAQUEZ et AUBERTIN — Nature de l'anémie splénique myéloïde. C.R. Soc. de Biologie, Paris, 14 mai 1934.

Van HEES — Anémie érythroblastique. Le Sang, 1939, page 418.

VILLA — Splénomégalie myéloïde aleucémique. Splénectomie. Survie avec apparition d'un état érythro-leucémique. Archivo di Pathologia e Clinica medica, 1927, I.

VOLHARD — Rapport entre l'érythrémie et le facteur antipernicieux. Le Sang, 1939, page 75.

WAITZ et WARTER — Splénomégalie myéloïde, érythroblastique et mégacariocytaire. Mégacaryocytose et sclérose de la moëlle osseuse. Splénectomie. Soc. Méd. des Hôpitaux, 18 février 1938.

WEIL P. E. — Les ponctions couplées de la rate et de la moëlle osseuse, dans les maladies dites de système d'organes hématopoïétiques (Séance solennelle de la Soc. hématologique italienne, 3 avril 1937).

WEIL P. E. — Un cas de splénomégalie érythroblastique diagnostiqué par la ponction splénique. Soc. Méd. des Hôpitaux, 1er février 1936.

WEIL P. E. et A. CLERC — De la splénomégalie chronique avec anémie et myélémie. Arch. gén. de Médecine, 1902, pages 560—592.

WEIL P. E. et A. CLERC — La splénomégalie chronique avec anémie et réaction myéloïde du sang. Semaine médicale, 12 novembre 1902, No. 42, pages 373—374.

WEIL P. E., ASCHKENASY, CAPRON — Le glutathion sanguin dans les polyglobulies, les leucémies, les érythroblastoses chroniques. Le Sang, 1939, page 705.

WEIL P. E., CHEVALLIER et SEE — Splénomégalie myéloïde mégacariocytaire amyélocythémique. Le Sang, 7, No. 8, 1933, page 773—789.

WEIL P. E., ISCH-WALL, PERLES — Les syndromes splénopolyglobuliques. Contribution à l'étude de la maladie de Vaquez et des érythroblastoses. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 22 mai 1936, No. 18.

WEIL P. E., ISCH-WALL, PERLES — Le foie hématopoïétique. Soc. biol., mai 1936.

WEIL P. E., ISCH-WALL, PERLES — La fonction de la rate. Masson éditeur, 1936.

WEIL P. E., ISCH-WALL, PERLES — La morphologie des globules rouges dans la crypto-érythroblastose. Le Sang, No. 8, t. 10 juillet 1936, pages 1004—1008.

WEIL P. E., ISCH-WALL, PERLES — La splénomégalie crypto-érythroblastique. Annales de médecine, t. 40, No. 3, octobre 1936, pages 235—250.

WEIL P. E., ISCH-WALL, PERLES, SCEMAMA — Un cas de splénomégalie myéloïde mégacariocytaire. Le Sang, 10, No. 7, 1936, pages 799—814.

WEIL P. E., ISCH-WALL, PERLES, SCEMAMA — Un cas de splénomégalie myéloïde mégacariocytaire diagnostiqué par la ponction splénique. Soc. Méd. Hôp., mai 1936.

WEIL P. E. et PERLES S. — Les ponctions couplées des centres hématopoïétiques dans la splénomégalie érythroblastique chronique de l'adulte. Paris Méd., 17 juillet 1937, pages 53—59.

WEIL P. E. et PERLES S. — La maladie érythroblastique de l'adulte. Annales de méd., t. 43, No. 1, janvier 1938, page 5.

WEIL P. E. et PERLES S. — Les ponctions couplées dans la splénomégalie érythroblastique chronique de l'adulte. Paris médical, 17 juillet 1937.

WUYTS — A propos de l'origine des mégacariocytes. Le Sang, 1931, t. V, page 425.

Pour les autres références bibliographiques, consulter les thèses de DUMONT, Melle AUBERT, RIONDET et le Mémoire de PITTALUGA, LOEPER, LEMAIRE et MALLARME.

TABLE DES MATIERES

page

Introduction 19
Historique 21
Observation 23
Myélogramme 27
Tableau récapitulatif des hémogrammes 30
Symptomatologie 32
S. cliniques 33
Examens hématologiques 35
Les autres données du laboratoire 41
Evolution et pronostic 42
Formes cliniques 43
Diagnostic 46
Anatomie pathologique 50
Etiologie 55
Pathogénie 57
Traitement 61
Conclusions 64
Bibliographie 67